Aus dem Labor für Elektronenstrahl- und Ultrastrukturforschung,
Wissenschaftliche Einrichtung 6, Institut für Pathologie Fachbereich 3,
Klinikum Charlottenburg, der Freien Universität Berlin

DIE ULTRASTRUKTUR DES EPITHELS MENSCHLICHER CORPORA VENTRICULI WÄHREND DER ONTOGENESE [1), 2)]

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus Grabitz

1976

1) Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

2) Unter Anleitung von Herrn Professor Dr. R. Herbst

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548901_0023

Aus dem Labor für Elektronenstrahl- und Ultrastrukturforschung,
Wissenschaftliche Einrichtung 6, Institut für Pathologie Fachbereich 3,
Klinikum Charlottenburg, der Freien Universität Berlin

DIE ULTRASTRUKTUR DES EPITHELS MENSCHLICHER CORPORA VENTRICULI WÄHREND DER ONTOGENESE [1), 2)]

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus Grabitz

1) Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

2) Unter Anleitung von Herrn Professor Dr. R. Herbst

Referent: Professor Dr. med. Rolf Herbst

Korreferent: Hans-Joachim Merker

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 4. November 1976

Z. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig **90** (1976) 4, S. 577–609

Aus dem Labor für Elektronenstrahl- und Ultrastrukturforschung, Wissenschaftliche Einrichtung 6, Institut für Pathologie Fachbereich 3, Klinikum Charlottenburg, der Freien Universität Berlin

Die Ultrastruktur des Epithels menschlicher Corpora ventriculi während der Ontogenese[1,2]

Von

Klaus Grabitz

Mit 12 Abbildungen

(Eingegangen am 27. September 1976)

Zusammenfassung

Die Ultrastruktur des Epithels menschlicher Corpora ventriculi wurde an normalen Embryonen und Feten der 9. bis 21. Woche post conceptionem untersucht. Die Entwicklung der Magenschleimhaut konnte somit bis zu einem Zeitpunkt dargestellt werden, an dem der Epithelaufbau weitgehend dem des adulten Individuums entspricht.

Die wesentlichen Befunde sind:

1. Die Phase der Zellproliferation endet in der 9. bis 10. Woche p.c. mit dem Auftreten von Einzelcilien an der Oberfläche lumennaher Zellen. Das Epithel ist zu dieser Zeit mehrschichtig aufgebaut.

2. Mitochondrien, endoplasmatisches Retikulum, Schlußleisten und Basalmembran sind im vollständig undifferenzierten Epithel der 9. bis 10. Woche p.c. in Bildung begriffen.

3. Golgi-Apparate findet man erstmals in den Epithelzellen der 13. bis 14. Woche p.c.

4. Die Differenzierung der spezifischen Zellen des Corpus ventriculi erfolgt erst nach Verlagerung der Zellkerne in basale Zellregionen und geht von undifferenzierten multipotenten Stammzellen aus.

5. Die Entwicklung der Belegzellen und mucoiden Oberflächenzellen beginnt in der 13. bis 14. Woche p.c., die der mucoiden Halszellen und Hauptzellen in der 14. bis 15. Woche p.c. Die Hauptzellen enthalten bis zur 21. Woche p.c. keine Zymogengranula.

6. Aus dem frühen Auftreten endokriner Drüsenzellen im ortsständigen undifferenzierten Epithel der 10. bis 11. Woche p.c. wird geschlossen, daß diese heterotopen Zellen dem Entwicklungsrhythmus ihres Ursprungsgebietes folgen.

7. Bis zur 17. Woche p.c. entsteht ein typisch einschichtiges hochprismatisches Epithel, welches sich in Oberflächen- und Drüsenepithel unterteilt.

8. Der Glykogengehalt der Epithelzellen nimmt mit fortschreitender Differenzierung ab, steht also in enger Beziehung zu den morphogenetischen Entwicklungsvorgängen.

Summary

The ultrastructure of the gastric corpus-epithelium of human embryos and fetuses was examined continuously from the 9th week until the 21th week post conception. The development of the gastric mucosa could therefore be presented at a point of time, where the structure of the epithelium nearly resembled those of adults.

Significant results:

1. The stage of cell-proliferation stops in the 9th to 10th week p.c. with the appearance of single cilia on the surface of cells lining the lumen of the stomach. At this time the epithelium is multilayered.

[1] Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

[2] Unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. R. Herbst.

2. Mitochondria, endoplasmic reticulum, terminal bars and basement membrane are formed in the undifferentiated epithelium of the 9th to 10th week p.c.

3. Golgi complexes are found for the first time in the epithelial cells of the 13th to 14th week p.c.

4. The specific cells of the gastric mucosa differentiated subsequently to the transposition of the nuclei in basal parts of the cells. They originate from undifferentiated stern cells.

5. The morphological differentiation of parietal cells and surface mucous cells begins in the 13th to 14th week p.c., those of mucous neck cells and zymogenic cells begins in the 14th to 15th week p.c. The zymogenic cells do not contain any zymogen granules until the 21th week p.c.

6. From the early appearance of endocrine cells in the undifferentiated epithelium of the 10th to 11th week p.c. it may be assumed, that these types of cells depend on the rhythm of development according to their original area.

7. The typical singlelayered cylindrical epithelium is constituted until the 17th week p.c. and is divided into surface and glandular epithelium.

8. The content of glycogen in the epithelial cells becomes less by the proceeding differentiation. It is therefore in close relation to the morphogenic development.

Einleitung

Die derzeitigen Kenntnisse der ontogenetischen Entwicklungsvorgänge im menschlichen Magenepithel basieren weitgehend auf histologischen und histochemischen Methoden. Es liegen Veröffentlichungen vor von Toldt (1880), Ascoli (1901), Johnson (1910), Plenk (1931, 1932), Tuovinen (1946) und Salenius (1962). Die Feinstruktur der Epithelzellen des erwachsenen menschlichen Magens wurde von zahlreichen Autoren beschrieben. Jedoch waren die Befunde zumeist auf einzelne Zelltypen beschränkt. Umfassende Arbeiten wurden von Lillibridge (1964), sowie von Rubin und Mitarb. (1968) vorgelegt.

An tierischen Embryonen und Feten wurde untersucht die Entwicklung des Magenepithels der Ratte von Kammeraad (1942), Helander (1969a, b) und Kurz (1975), der Maus von Pipan (1970), des Goldhamsters von Arnold (1966) und Sasse (1968), des Kaninchens von Menzies (1958) und Hayward (1967) und des Huhns von Luppa (1959a, b). Obwohl diese teilweise sehr ausführlichen Publikationen auf histologischen und elektronenmikroskopischen Ergebnissen beruhen, können sie hier allenfalls im Rahmen der vergleichenden Morphologie berücksichtigt werden.

Die Befunde an der sich zum Teil anders entwickelnden tierischen Magenmucosa sind also nicht geeignet, die bestehenden Lücken zur Ultrastruktur des menschlichen Magenepithels während der Entwicklung zu schließen.

Mir stand jetzt erstmals genügend menschliches Untersuchungsmaterial zur Verfügung, um mit elektronenmikroskopischen Methoden die Entwicklung der Mucosa des Corpus ventriculi kontinuierlich darzustellen.

Material und Methoden

Für diese Untersuchungsserie standen Mägen menschlicher Embryonen und Feten zur Verfügung. Die Altersbestimmung (post conceptionem = p.c.) erfolgte an Hand eines Diagrammes nach Kober (1974), das die Länge der Früchte als Funktion der Zeit nach Konzeption darstellt. Die ermittelten Werte sind in der folgenden Tabelle zusammgengefaßt:

SFL	SSL	Alter
5 cm	3,5 cm	9. bis 10. Woche p.c.
5,7 cm	4,3 cm	10. Woche p.c.
10,5 cm	7 cm	13. bis 14. Woche p.c.
11 cm	8,5 cm	14. Woche p.c.
12 cm	9 cm	14. bis 15. Woche p.c.
13,5 cm	10 cm	15. Woche p.c.
16,5 cm	12 cm	17. Woche p.c.
20,5 cm	14 cm	19. Woche p.c.
25 cm	16 cm	21. Woche p.c.

Die Mägen wurden herauspräpariert und supravital in 5%iger Glutaraldehydlösung, gepuffert mit 1/15 m Phosphatpufferlösung auf einen *p*H-Wert von 7,2 ··· 7,4, fixiert. Die fixierten Mägen wurden dann in 2%iger gepufferter Osmiumtetroxydlösung kontrastiert, in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und über Styrol in Mikropal eingebettet. Die zur histologischen Orientierung notwendigen Semidünnschnitte wurden mit dem Ultramikrotom Ultrotome I angefertigt und in 50%iger Giemsalösung mit einem 2%igen Boraxzusatz gefärbt.

Der histologische Schnitt diente dazu, gezielt Epithelabschnitte im Präparat herauszuarbeiten. Hierauf wurden Ultradünnschnitte mit dem Ultrotome I hergestellt, auf mit Formvar beschichteten Kupferblenden aufgefangen und mit 5%igem Uranylacetat in 50%igem Alkohol und mit Bleicitrat nach Reynolds nachkontrastiert.

Abschließend wurden die Schnitte mit dem Transmissionselektronenmikroskop Elmiskop I untersucht.

Befunde

9. bis 10. Woche p.c.

Die Epithelstruktur ist in dieser Entwicklungsphase nicht einheitlich. Zwei differente Schichtungen sind zu unterscheiden:

1. Ein in der Regel 2- bis 3schichtiges Epithel mit kubischen Zellen,
2. ein einschichtiges zylindrisches Epithel mit Zellkernen, die in unterschiedlichen Ebenen angeordnet sind (Abb. 1a).

Die einschichtigen Zellverbände sind in der Nähe der neugebildeten Grübchen zu finden. Die Grübchen entstehen zu diesem Zeitpunkt durch Faltungen des Epithels und aktives Wachstum umschriebener Mesenchympartien.

Die Basalregion des Epithels ist stark von interzellulären Spalträumen durchsetzt (Abb. 1b). Zum Magenlumen hin liegen die Zellen dicht aneinander, wobei an den Berührungsstellen der lateralen Zellmembranen umschriebene Anhäufungen elektronendichten Materials angelegt sind, die als Vorstufen der Desmosomen und Schlußleisten gewertet werden können (Abb. 2c). Die seitlichen Zellmembranen sind gefaltet. Die freie Zelloberfläche wölbt sich kuppelförmig ins Magenlumen vor.

Die typische dreischichtige Konfiguration der Basalmembran ist weitgehend ausgebildet.

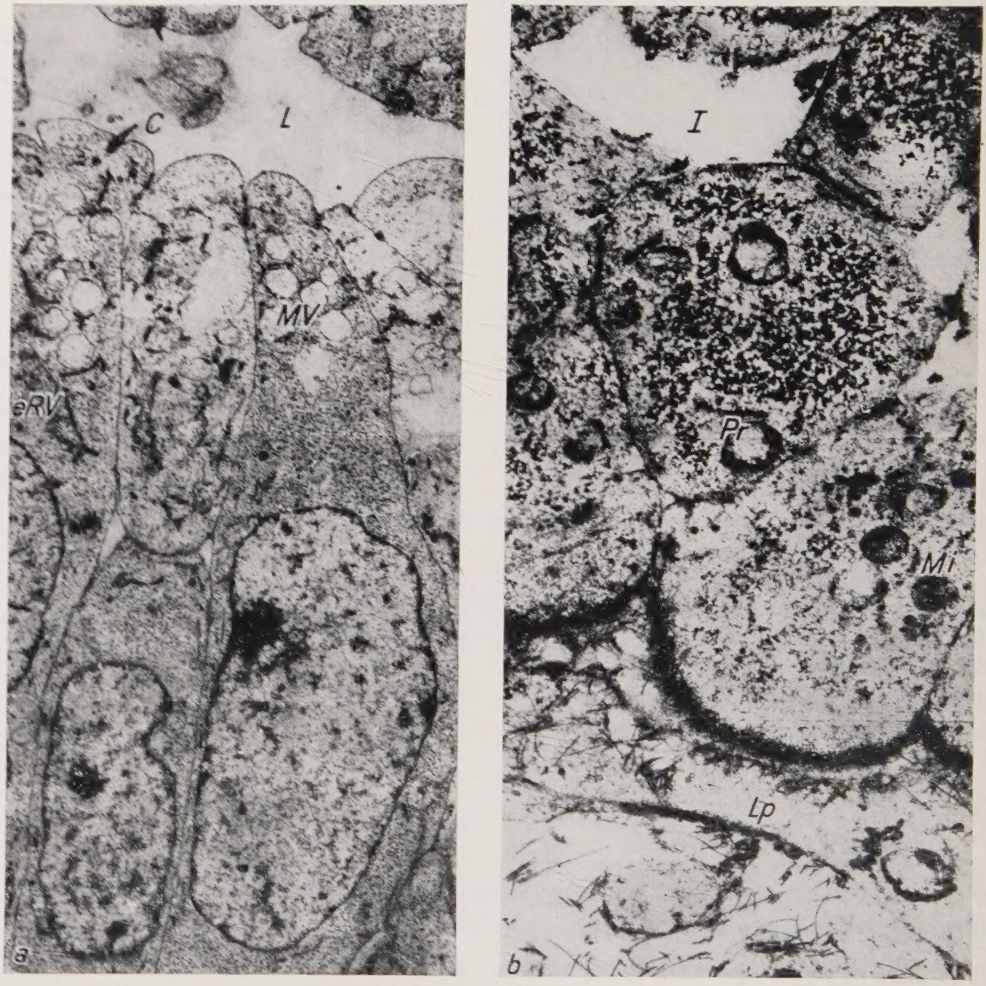

Abb. 1. Magen eines menschlichen Embryo der 9. bis 10. Woche p.c.: a) Dem Magenlumen (L) zugewandte undifferenzierte Epithelzellen mit Einzelcilien (C) an der Zelloberfläche. Vorstufen von Mitochondrien (MV) und Strängen des endoplasmatischen Retikulum (eRV) im Cytoplasma. Vergr.: 1:4000. b) Großlumige Interzellularspalten (I) und Mitochondrienvorstufen in Form von Microbodies (Mi) und Promitochondrien (Pr). Lamina propria (Lp). Vergr.: 1:10400

Die Epithelzellen sind noch vollständig undifferenziert. Man kann sie als primitive Stammzellen bezeichnen. Da mitotisch aktive Zellen nur äußerst sporadisch innerhalb der Mucosa vertreten sind, scheint die Zellproliferation weitgehend auf basale Zellen beschränkt zu sein. Der Fund von Einzelcilien an der Oberfläche einiger Zellen (Abb. 1a, 2c) bestätigt den Mitosestop in lumennahen Epithelabschnitten während dieser Entwicklungsphase.

Im Zytoplasma sind ubiquitär zahlreiche freie Ribosomen verstreut. Sie sind teilweise tetraedisch angeordnet. Im apikalen und basalen Anteil der Zellen haben

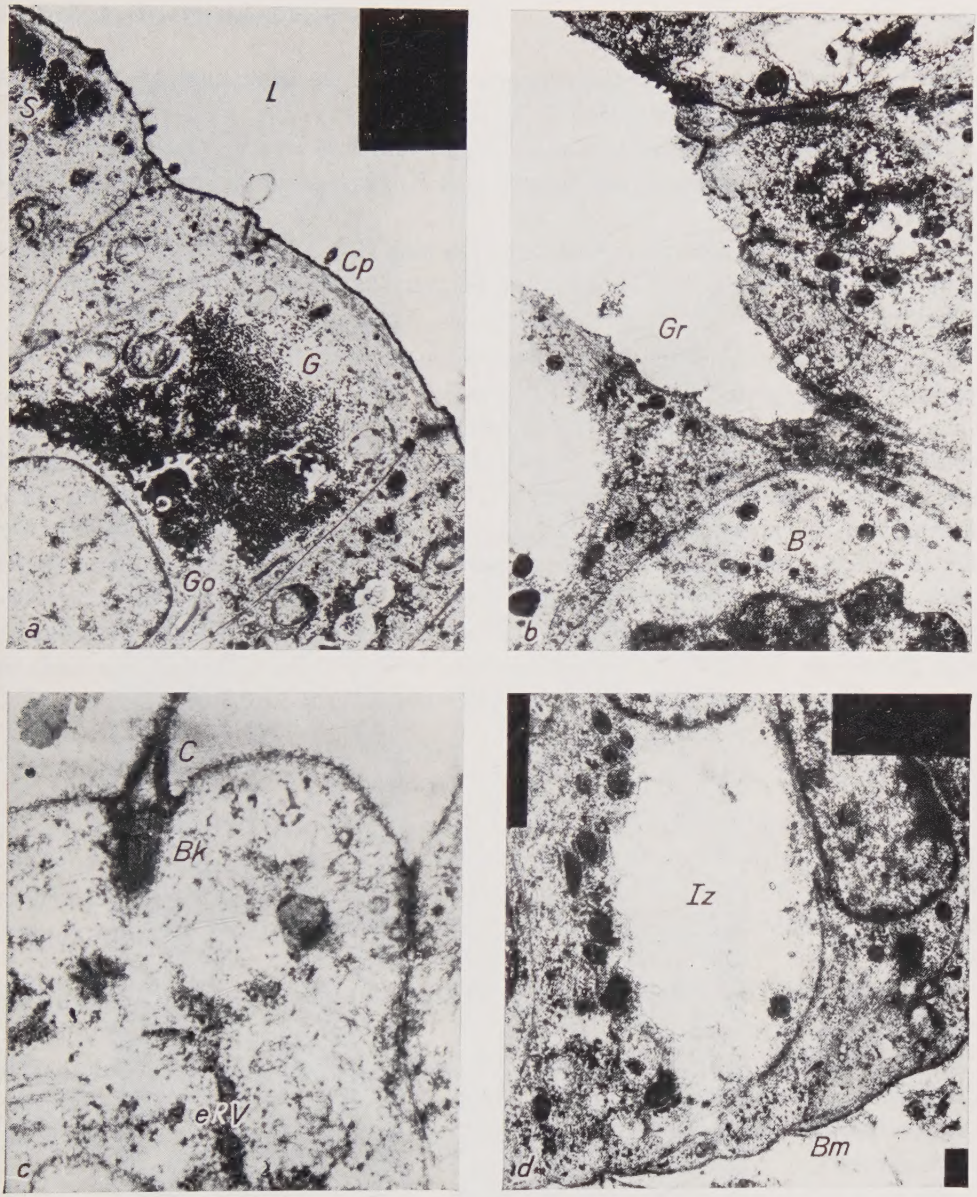

Abb. 2. a) Magen eines menschlichen Feten der 13. bis 14. Woche p.c.: Mucoide Oberflächenzellen, deren verschiedener Differenzierungsgrad durch den unterschiedlichen Gehalt an Sekretgranula (S) und Glykogen (G) dokumentiert wird. Magenlumen (L), Cytopodium (Cp), Golgi-Apparat (Go). Vergr.: 1:7000. b) Magen eines menschlichen Embryo der 10. bis 11. Woche p.c.: Am Grübchenboden (Gr) gelegene prospektive Belegzelle (B) mit kontrastarmem Cytoplasma und gelapptem Zellkern. Vergr.: 1:7000. c) Magen eines menschlichen Embryo der 9. bis 10. Woche p.c.: Ins Magenlumen ragendes Einzelcilium (C) mit Basalkörperchen (Bk). Vorstufen von Strängen des endoplasmatischen Retikulum (eRV). Vergr.: 1:17900. d) Magen eines menschlichen Embryo der 10. bis 11. Woche p.c.: Großlumiger von weitgehend ausdifferenzierten Mitochondrien begrenzter basaler intrazellulärer Raum (Iz). Basalmembran (Bm). Vergr.: 1:5600

sich Ribosomen zu unterschiedlich langen Strängen zusammengelegt, die sporadisch Doppelmembranen enthalten.

Die relativ großen, unterschiedlich geformten Kerne liegen vorwiegend in den mittleren bis apikalen Zonen der Zellen. Das Karyoplasma enthält in der Regel 1 ··· 2 Nucleoli.

In basalen Cytoplasmabereichen befinden sich elektronenoptisch leer erscheinende Räume, die nicht von Membranen begrenzt, aber meist von körnigen Glykogenkristallen umgeben sind.

Das Cytoplasma enthält weder ausdifferenzierte Mitochondrien noch Golgi-Apparate. Demgegenüber sind in den basalen und apikalen Zellregionen zahlreiche Cytoplasmastrukturen angeordnet, die als Mitochondrienvorstufen gewertet werden müssen (Abb. 1a, b) und entsprechend ihrem Differenzierungsgrad zwischen dem Stadium der Microbodies und Promitochondrien einzureihen sind. Die Außenmembranen der mitochondrialen Strukturen sind häufig unvollständig oder lediglich andeutungsweise ausgebildet. Sie beinhalten eine kontrastarme Matrix. Auffällig ist die enge topographische Beziehung der Mitochondrienvorstufen zu den bereits beschriebenen Ribosomensträngen. Regelmäßig treten in jenen Bereichen der Mitochondrienvorstufen kontrastreiche Randzonen auf, in denen die Ribosomenstränge ihnen besonders eng anliegen.

10. bis 11. Woche p.c.

Die Unterscheidung des Epithels in einschichtig-zylindrische oder mehrschichtige Abschnitte ist weiterhin gegeben. Die Häufigkeit hat sich aber zu Gunsten des einschichtigen Bauprinzips verschoben. Innerhalb der einschichtigen Zellverbände bleibt die Anordnung der Nuclei in verschiedenen Ebenen vorerst bestehen.

In der Basalzone des Epithels sind die interzellulären Spalträume nun fast vollständig geschlossen.

In den meisten Zellen weiten sich zu dieser Zeit in apikalen, basalen oder beiden Cytoplasmabereichen großlumige helle Räume aus (Abb. 2d, 3a). Mit Ausnahme einzelner Glykogendepots ist die Grundsubstanz jener Lichtungen scheinbar strukturlos.

Ein wesentlicher Befund dieses Entwicklungsabschnittes ist das Vorkommen der ersten endokrinen Drüsenzellen an der Basis des Epithels (Abb. 3a). Diese polymorphen Zellen stehen entweder garnicht oder nur durch schmale cytoplasmatische Ausstülpungen mit dem Lumen in Verbindung.

Das Cytoplasma ist von zahlreichen unterschiedlich elektronendichten Granula durchsetzt. Sie sind grau-körnig bis homogen-schwarz.

Die fortgeschrittenere Differenzierung der Epithelzellen zeigt sich an den weiterentwickelten Mitochondrien, die oft schon innere Cristae erkennen lassen, und an längeren Membranabschnitten in den Ribosomensträngen (Abb. 2d). Die Basalmembran hat ihre endgültige Anordnung erreicht (Abb. 2d).

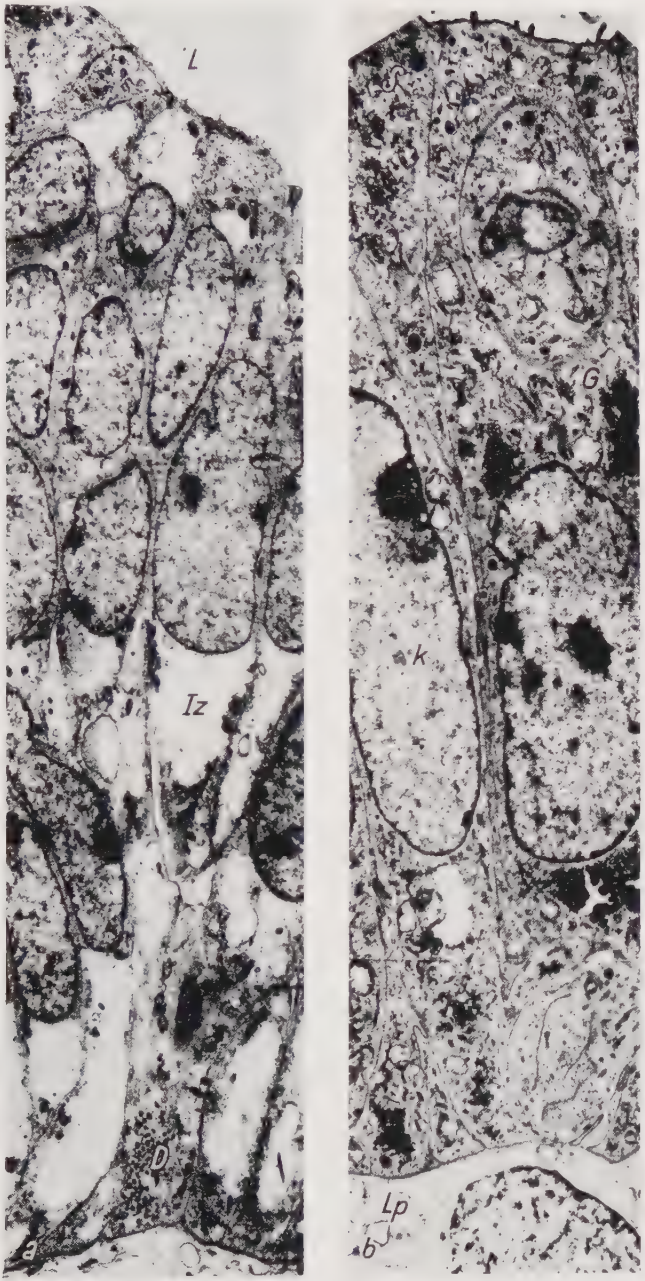

Abb. 3. a) Magen eines menschlichen Embryo der 10. bis 11. Woche p.c.: Großlumige kontrastarme intrazelluläre Räume (Iz) in mehrschichtig angeordneten Epithelzellen. Endokrine Drüsenzelle (D) an der Basis des Epithels. Magenlumen (L), Lamina propria (Lp). Vergr.: 1:2900. b) Magen eines menschlichen Feten der 13. bis 14. Woche p.c.: Mucoide Oberflächenzellen mit vereinzelten Sekretgranula (S), großen Glykogenfeldern (G) und in einer Ebene ausgerichteten Zellkernen (K), Lamina propria (Lp). Vergr.: 1:4300

Apikale Epithelzellen enthalten vereinzelte kontrastreiche Granula. Ihr Besatz an Cytopodien hat zugenommen.

Erste morphologische Hinweise auf die Differenzierung weiterer spezifischer Zelltypen des Magenepithels bieten vereinzelt am Boden der Grübchen gelegene Zellen (Abb. 2b). Auffällig ist ihre runde Form, ein helles Cytoplasma und ein gelappter Kern. Neben vielen Mitochondrien zeigen diese Zellen kaum andere cytoplasmatische Strukturen. Diesem Zelltyp fehlen noch wesentliche morphologische Kriterien für eine sichere Klassifizierung als Belegzellen.

13. bis 14. Woche p.c.

Das Epithel ist zu diesem Zeitpunkt weitgehend einschichtig und in einigen Abschnitten zweischichtig aufgebaut. Die Zellkerne sind in den einschichtigen Epithelverbänden zum Teil schon in einer Ebene ausgerichtet (Abb. 3b).

Die Faltung des Epithels und die Grübchenbildung nimmt sukzessiv zu. Ausdruck der erforderlichen Zellvermehrung sind mitotisch aktive Epithelzellen, die sich durch ihr helles Cytoplasma und Karyoplasma deutlich von den benachbarten Zellen unterscheiden (Abb. 4a).

In den zylindrischen Epithelzellen sind die großlumigen hellkonturierten intrazellulären Lichtungen zu kleinen, rundlichen und strukturlosen Räumen umgebildet. Diese Räume sind zahlreich im Cytoplasma verstreut und werden von ausgedehnten Glykogenfeldern umgeben (Abb. 3b, 4a). Große Glykogendepots sind aber auch unabhängig von jenen Lichtungen in den apikalen und basalen Anteilen der Zellen vorhanden.

Kennzeichen dieser Entwicklungsstufe ist das primäre Auftreten mehrerer charakteristischer Magenepithelzellarten, die in verschiedenen Epithelabschnitten lokalisiert sind. Drei Regionen sind zu unterscheiden:

1. Die Oberflächenregion mit der Differenzierung zu mucoiden Oberflächenzellen.

2. Die Halsregion mit den weitgehend undifferenzierten Zellen, neben denen sich einzelne mucoide Halszellen entwickeln.

3. Der Drüsengrund, in dem die Differenzierung zu Belegzellen dominiert.

Mucoide Oberflächenzellen

Die zylindrischen Zellen haben einen großen länglichen mittelständigen Kern (Abb. 3b, 4a). Die seitlichen Zellmembranen sind kaum gefaltet. Das Cytoplasma ist stark von freien Ribosomen durchsetzt. In den apikalen und basalen Anteilen der Zellen liegen große Glykogendepots und kleine rundliche intrazelluläre Hohlräume. Erstmals treten supranucleär Golgi-Apparate in Erscheinung. Die Mitochondrien stehen in engem Kontakt mit den nun deutlich entwickelten kurzen Ergastoplasmalamellen. Bemerkenswert ist die vakuolige Aufhellung der meisten Mitochondrien, der partielle Verlust ihrer äußeren Membran und die Auflösung der inneren Cristaestruktur. In einigen Mitochondrien, die in unmittelbarer Nähe der apikalen Glykogendepots liegen, ist eine Einwanderung von Glykogenpartikeln zu beobachten (Abb. 2a, 8a).

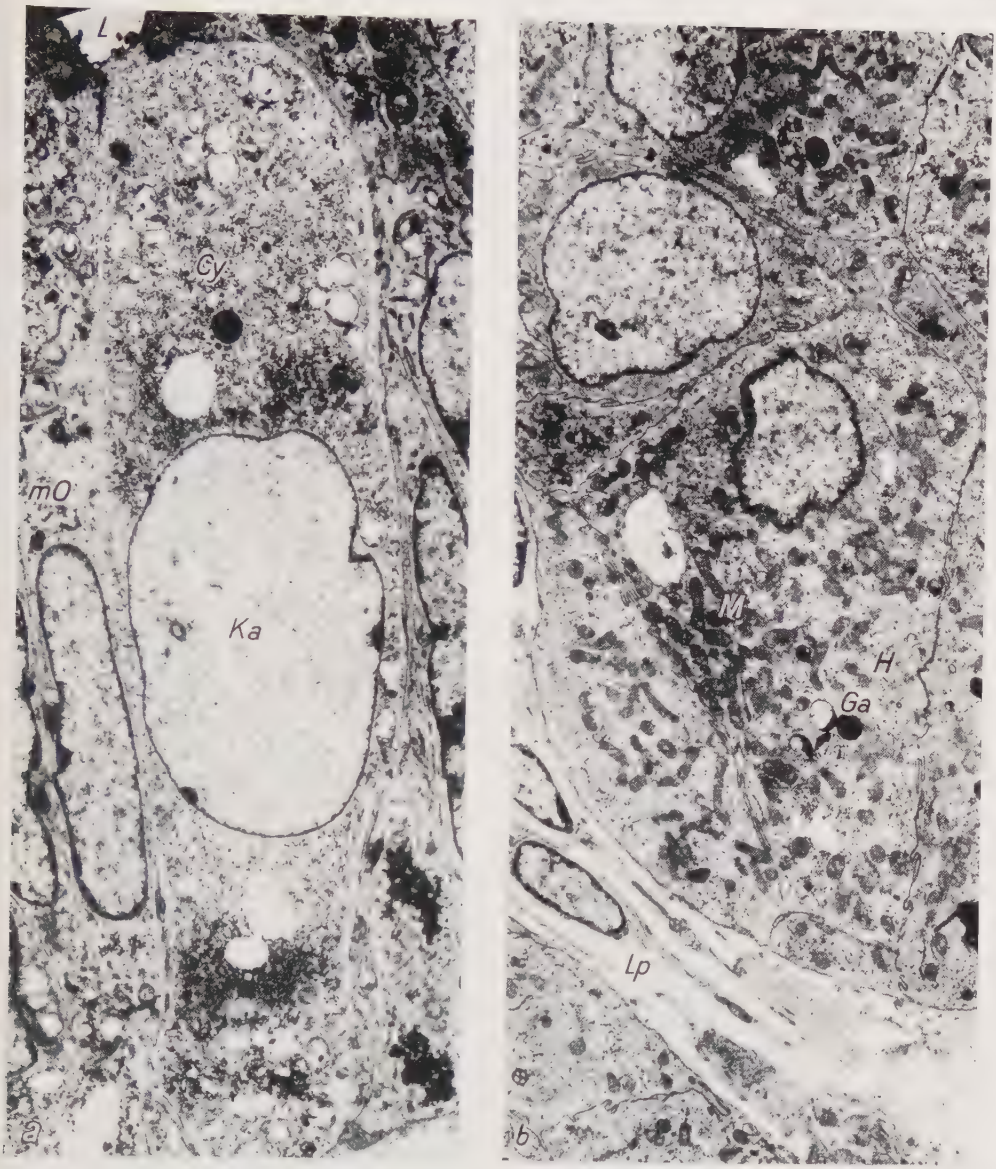

Abb. 4. a) Magen eines menschlichen Feten der 13. bis 14. Woche p.c.: Undifferenzierte Oberflächenzelle mit hellem Cytoplasma (Cy) und Karyoplasma (Ka). Mucoide Oberflächenzellen (mO). Magenlumen (L). Vergr.: 1:4900. b) Magen eines menschlichen Feten der 14. bis 15. Woche p.c.: Am Drüsengrund gelegene Vorstufe einer Hauptzelle (H) mit zahlreichen Mitochondrien (M) und vereinzelten Granula (Ga) Lamina propria (Lp). Vergr.: 1:4000

Auffällig ist der verschiedene Differenzierungsgrad der einzelnen Zellen. Die höher differenzierten Zellen sind an drei Kriterien zu erkennen:

1. Die Zahl der Sekretgranula in der Zellapex ist groß.
2. Die ausgedehnten Glykogenfelder sind weitgehend aufgelöst.
3. Der Cytopodienbesatz ist vermehrt.

Die neugebildeten homogenen Sekretgranula sind sehr kontrastreich.

Mucoide Halszellen

Die Differenzierung der mucoiden Halszellen ist in dieser Entwicklungsphase noch wenig ausgeprägt. Sie unterscheiden sich von den undifferenzierten Zellen der Halsregion nur durch ihren sporadischen Gehalt an Sekretgranula.

Belegzellen

Die Belegzellen (Abb. 5b) mit ersten deutlich entwickelten morphologischen Merkmalen sind am Grübchenrand zwischen zahlreichen undifferenzierten Zellen angeordnet. Sie sind kubisch geformt, liegen breitbasig der äußeren Drüsenwand an und stehen mit dem Lumen in Verbindung. Die Zellkerne sind meist rundlich, selten oval und beinhalten ein kontrastarmes Karyoplasma. Auch das Cytoplasma wird durch eine geringe Elektronendichte gekennzeichnet. Die freie Zelloberfläche der Belegzellen ist von unterschiedlich breit und lang ausgebildeten Cytopodien besetzt. In unmittelbarer Nähe der Zelloberfläche breitet sich ein feinvesikuläres glattwandiges Hohlraumsystem aus. Die Golgi-Apparate liegen in der Regel paranucleär. Das Cytoplasma ist von rundlichen bis länglichen, manchmal hantelförmigen Mitochondrien durchsetzt. Die Matrix der Mitochondrien ist sehr elektronendicht. Eine enge topographische Beziehung zwischen Mitochondrien und endoplasmatischem Retikulum ist nicht so ausgeprägt, wie in den mucoiden Oberflächenzellen. Einige Belegzellen enthalten größere Glykogendepots.

Endokrine Zellen

Endokrine Drüsenzellen sind nur spärlich an der Basis des Epithels vertreten (Abb. 5b). Sie sind in ihrer charakteristischen Anordnung zwischen allen anderen Zellen der gastrischen Mucosa eingestreut. Ihr Cytoplasma ist vollständig mit Granula unterschiedlicher Elektronendichte ausgefüllt.

14. bis 15. Woche p.c.

Die stetige Verlängerung und Vermehrung der Drüsenschläuche führt zur definitiven Unterteilung der Magenmucosa in Oberflächen- und Drüsenepithel. Diese frühe Aufgliederung erklärt die noch sporadisch vorhandenen mehrschichtigen Zellformationen in beiden Epithelabschnitten.

Das Oberflächenepithel besteht fast ausschließlich aus mucoiden Oberflächenzellen (Abb. 5a).

In der Halsregion dominieren die mucoiden Halszellen (Abb. 6). Der Drüsengrund wird hauptsächlich von Belegzellen (Abb. 7a), aber auch von Zellen, die eine Differenzierung zu Hauptzellen (Abb. 4b) vermuten lassen, ausgekleidet. Undifferenzierte Zellen sind nur noch im Drüsenepithel angeordnet.

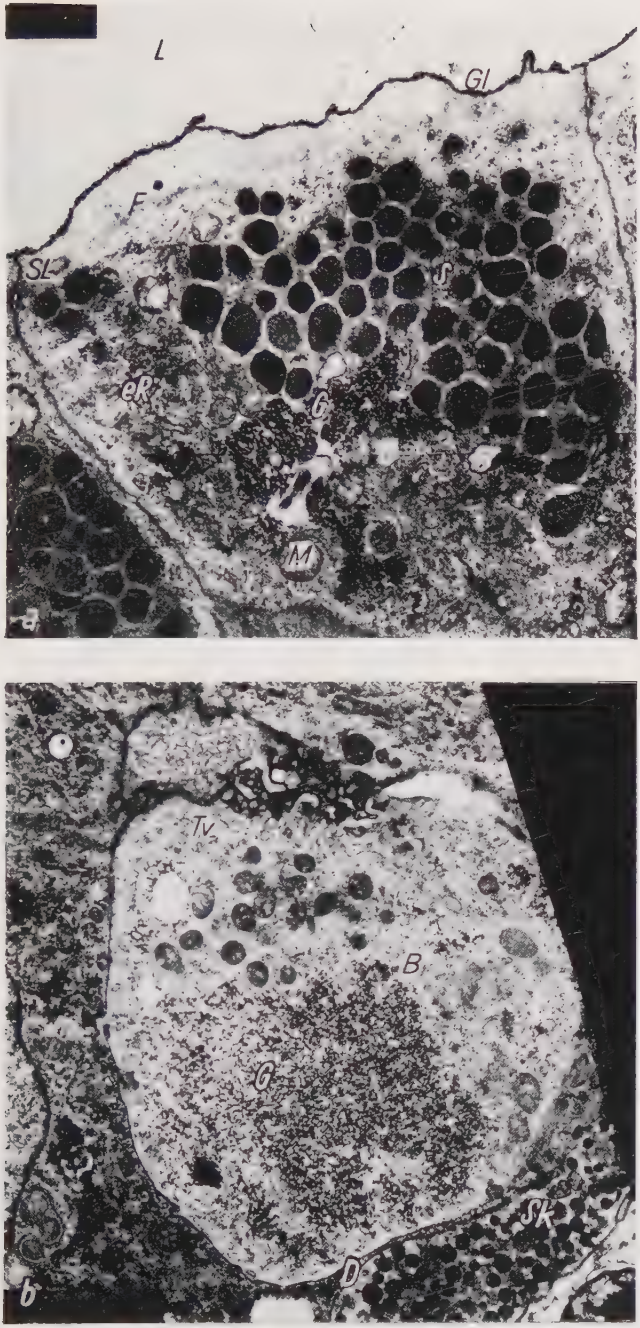

Abb. 5. a) Magen eines menschlichen Feten der 14. bis 15. Woche p.c.: Auflösung der Glykogenfelder (G) und Degeneration sowohl der Mitochondrien (M) als auch der Stränge des endoplasmatischen Retikulum (eR) bei fortschreitender Sekretgranulabildung (S) in der apicalen Zellregion mucoider Oberflächenzellen. Magenlumen (L), Filamente (F), Glykokalix (Gl), Schlußleisten (Sl). Vergr.: 1:9500. b) Magen eines menschlichen Feten der 13. bis 14. Woche p.c.: Junge Belegzelle (B) mit tubo-vesikulärem Membransystem (Tv), hellem Cytoplasma und ausgedehnten Glykogendepots (G). Endokrine Drüsenzelle (D) mit zahlreichen sekretorischen Granula (Sk) unterschiedlicher Elektronendichte. Vergr.: 1:7200

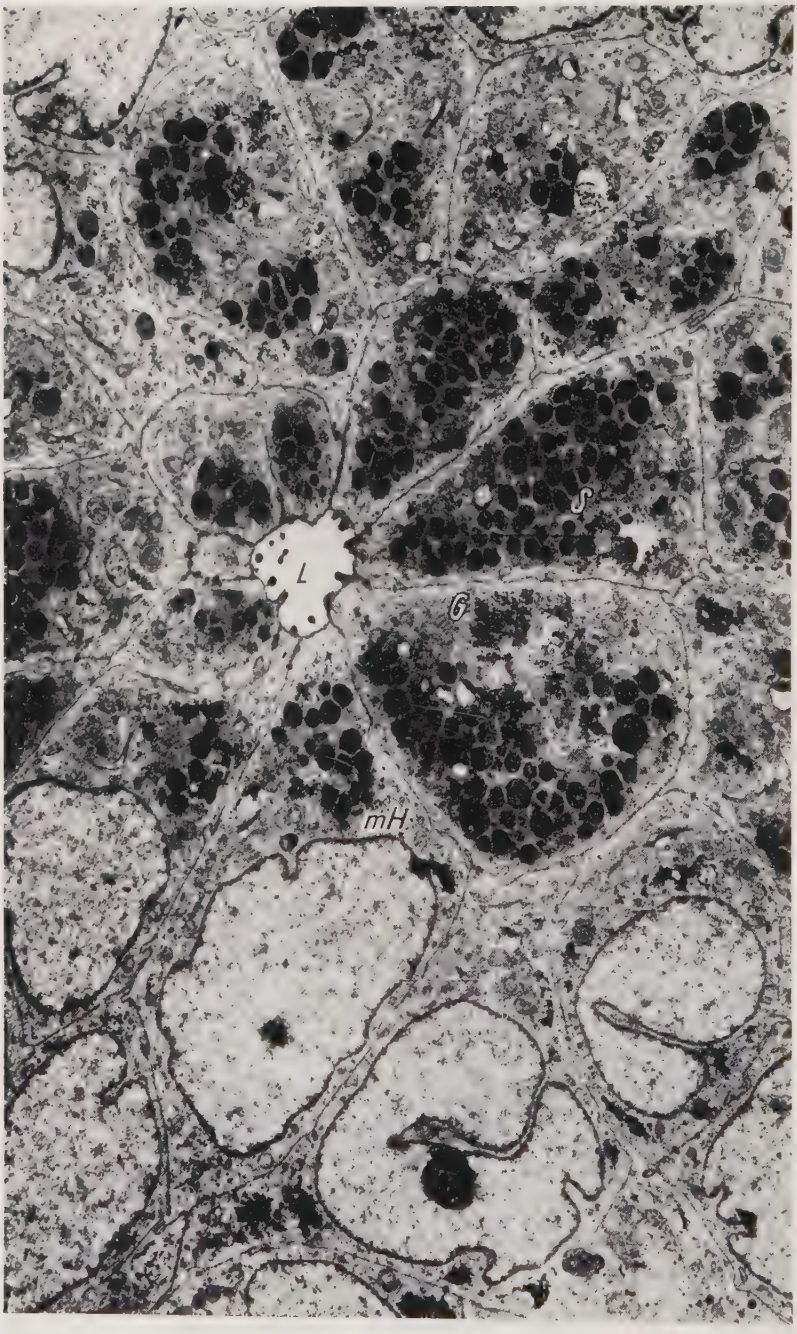

Abb. 6. Magen eines menschlichen Feten der 14. bis 15. Woche p.c.: Bildung von Schleimgranula (S) in kreisförmig zum Drüsenlumen (L) angeordneten mucoiden Halszellen (mH). Glykogendepots (G). Vergr. 1:4700

Ein weiteres Charakteristikum dieser Wachstumsperiode ist die progrediente Auflösung der Glykogendepots im Zusammenhang mit der fortschreitenden Differenzierung der Zellen.

Gelegentlich sind an der Oberfläche der Mucosa Zellen zu finden, die aus dem Epithelverband herausgelöst sind und deren Cytoplasma neben zahlreichen zerstörten Mitochondrien kaum weitere Strukturelemente erkennen läßt (Abb. 7b)

Mucoide Oberflächenzellen

Die rundlichen bis ovalen Kerne der mucoiden Oberflächenzellen haben sich an der Basis in einer Ebene ausgerichtet, wobei die ehemals mittelständigen Kerne kleiner geworden sind.

Die dicht aneinander liegenden seitlichen Plasmamembranen verlaufen relativ glatt und zeigen nur nahe der Basalmembran geringe Faltungen. An der Grenze zum Magenlumen sind zwischen den seitlichen Zellmembranen intakte Schlußleisten mit der Zonula occludens und Zonula adhaerens ausgebildet (Abb. 5a). Die wellige Oberfläche der Zellen ist mit einer kontrastreichen Glykokalix bedeckt. Die zahlreichen verschieden langen Cytopodien sind unregelmäßig angeordnet und stehen in keiner direkten Beziehung zum Schleimgehalt der Zellen.

Unterhalb der lumenseitigen Zellmembranen verbleiben schmale organellenfreie Zonen, die von feinen parallel zur Oberfläche verlaufenden Filamenten durchzogen werden (Abb. 5a). Der Raum zwischen diesem Terminalgespinst und oberer Kerngrenze wird von homogenen und elektronendichten Schleimgranula ausgefüllt. Die einzelnen Schleimgranula sind zwar dicht gepackt, aber dennoch deutlich voneinander abzugrenzen. Sie haben eine unterschiedliche Form und Größe.

Die fortschreitende Schleimbildung korrespondiert erneut mit drei wesentlichen Merkmalen:

1. Oberhalb der Kerne sind zu diesem Zeitpunkt große Golgi-Apparate lokalisiert.
2. Die Glykogenfelder befinden sich in weiterer Auflösung. Sie liegen teils in kleineren Anhäufungen eingestreut zwischen den einzelnen Granula, teils in größeren Feldern keilförmig in die Zone der Schleimgranula eingeschoben.
3. Die Mitochondrienzahl in der apikalen Zellregion ist erheblich vermindert.

Die verbleibenden Mitochondrien zeigen immer deutlicher eine vakuolige Aufhellung und eine Degeneration der Cristae.

In unmittelbarer Nähe der Schleimgranula liegen vereinzelt Strukturen, die von einer Membran begrenzt werden und deren Innenstruktur kontrastreiche Randzonen neben einem helleren Bereich aufweisen. Es ist möglich, daß es sich hierbei um ehemalige Mitochondrien handelt, die in den Prozeß der Schleimgranulabildung einbezogen werden. Noch immer ist eine enge topographische Beziehung zwischen Ergastoplasma und Mitochondrien zu beobachten. Die Membranen des endoplasmatischen Retikulum sind ausnahmslos scharf konturiert.

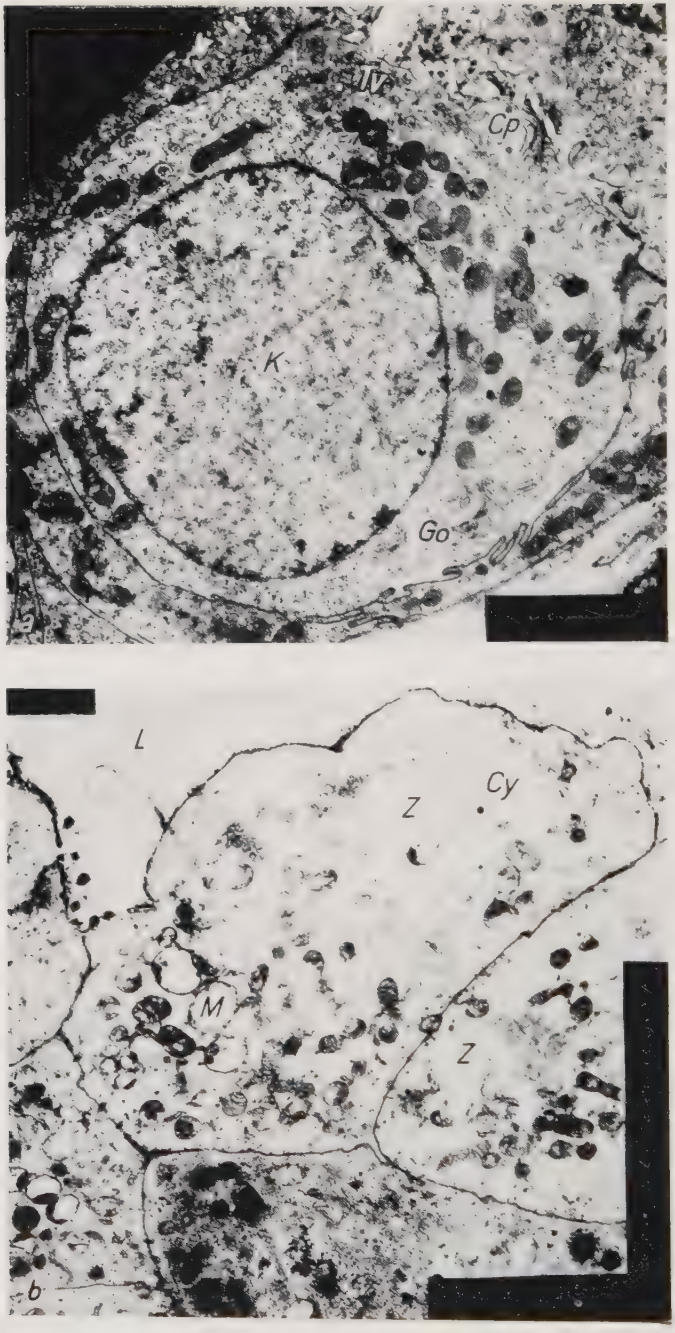

Abb. 7. Magen eines menschlichen Feten der 14. bis 15. Woche p.c.: a) Unterschiedlich lang und breit ausgebildete Cytopodien (Cp) an der Oberfläche zweier Belegzellen, in deren apicalem Cytoplasma ausgedehntes tubo-vesikuläres Membransystem, Zellkern (K) Golgi-Apparat (Go). Vergr.: 1:6250 b) Mitochondriendegeneration (M) im strukturarmen Cytoplasma (Cy) von Zellen (Z), die aus dem Epithelverband abgestoßen werden. Magenlumen (L). Vergr.: 1:7200

Insgesamt läßt sich feststellen, daß die mucoiden Oberflächenzellen noch keine sekretorische Aktivität zeigen und die gesamte Energie der Zellen auf die Vermehrung der Schleimgranula ausgerichtet ist.

Mucoide Halszellen

Die mucoiden Halszellen (Abb. 6) haben eine plumpe kegelförmige Gestalt. Die sphärischen bis ovalen Sekretgranula liegen überwiegend supranucleär, wobei der Abstand der homogenen und kontrastreichen Granula zur freien Zelloberfläche größer ist als bei den mucoiden Oberflächenzellen. Beide Zellarten durchlaufen das gleiche Entwicklungsstadium und eine sichere Unterscheidung ist nur durch die jeweilige Lage im Epithelverband möglich.

Belegzellen

Die am Drüsengrund und in der Halsregion der Drüsenschläuche lokalisierten Belegzellen liegen häufig zu mehreren im Verband (Abb. 7a). Die Belegzellen sind mit den benachbarten Zellen durch Zellausläufer verzahnt.

Hat sich einerseits der Glykogengehalt stark vermindert, so treten andererseits mehr Mitochondrien auf, vorwiegend supranucleär gruppiert. Bei enger Lagerung treten sie vielfach in Kontakt. Die Matrix der Mitochondrien ist äußerst elektronendicht, wodurch ein starker Kontrast gegenüber dem hellen Cytoplasma entsteht.

Das feinvesikuläre glattwandige Hohlraumsystem nahe der Zelloberfläche hat sich raumlich weiter ausgedehnt und scheint von der oberflächlichen Zellmembran auszugehen (Abb. 7a).

Die Belegzellen enthalten große Golgi-Apparate, die stets in unmittelbarer Nähe der Zellkerne angeordnet sind. Die kurzen Ergastoplasmalamellen sind unregelmäßig im Cytoplasma verteilt.

Hauptzellen

Am Drüsengrund sind neben zahlreichen Belegzellen auch Vorstufen der Hauptzellen angeordnet (Abb. 4b). Sie liegen breitbasig dem Mesenchym an. Die seitlichen Plasmamembranen sind mancherorts stark gefaltet. Die großen rundlichen bis ovalen Zellkerne dominieren in den basalen Anteilen der Zellen. Die zahlreichen polymorphen Mitochondrien verteilen sich ubiquitär im Cytoplasma und kumulieren oberhalb der Kerne.

Zahlreiche Ergastoplasmalamellen durchsetzen regellos das Cytoplasma. Ihre Doppelmembransysteme haben eine unterschiedliche Länge und Konfiguration, die längeren Ergastoplasmalamellen sind eher in mitochondrienfreien Regionen anzutreffen.

Die großen Golgi-Komplexe sind paranucleär ausgerichtet. Vereinzelte Granula sind in den apikalen Zellregionen zu sehen. Sie beinhalten entweder eine sehr elektronendichte oder eine helle Grundsubstanz mit einer kontrastreichen Randzone.

Die Zuordnung dieser Zellen in die ontogenetische Reihe der Hauptzellen stützt sich auf zwei Punkte:

1. Die Lage der Zellen im Epithel ist für Hauptzellen charakteristisch.
2. Der morphologische Grundaufbau der Zellen ähnelt weitgehend dem Bauprinzip der ausdifferenzierten Hauptzellen.

Endokrine Zellen

Die endokrinen Drüsenzellen haben eine typische basale Lage innerhalb der Mucosa mit keinem oder nur einem schmalen Kontakt zum Drüsenlumen. Der Nucleus im apikalen Cytoplasma, die starke Granulierung in basalen Anteilen der Zelle und die geringe Elektronendichte des Cytoplasmas sind charakteristisch für diese Zellart. Die Zellen enthalten wenige Mitochondrien, aber Golgi-Apparate sind regelmäßig unterhalb der Zellkerne lokalisiert.

17. Woche p.c.

Das einschichtige Epithel bildet allmählich höher und schmaler werdende Areae gastricae aus. Von den Drüsenschläuchen ausgehende Scheidewände unterteilen die Grübchen, die auf diese Weise vermehrt werden. Die Drüsen nehmen ständig an Länge zu und vermehren sich durch Verzweigung.

Sowohl der Isthmusbereich als auch der Drüsengrund werden noch von zahlreichen undifferenzierten Zellen durchsetzt.

Das Oberflächen- und Grübchenepithel enthält schlanke, säulenförmige Zellen, deren Höhe von der Mitte der Areae gastricae zu den Grübchen abnimmt. Die lumennahen Zellen der Grübchen enthalten mehr Granula als die der tieferen Abschnitte.

Bemerkenswert ist das Auftreten einzelner Zellen im Oberflächenepithel, in deren Cytoplasma eine regionäre Lysis zu beobachten ist. Die lytischen Bezirke zeigen ein aufgelockertes verklumptes Cytoplasma, zerstörte Mitochondrien, degenerierte Membranstrukturen und große rundliche kontrastreiche Partikel. Teilweise werden diese Bezirke durch Membranen vom übrigen Cytoplasma getrennt. Es ist möglich, daß innerhalb dieser Zellen autophagische Prozesse ablaufen (Abb. 9d).

Mucoide Oberflächenzellen

Sind äußere Form und Anordnung der mucoiden Oberflächenzellen (Abb. 9c) nicht verändert, so hat sich doch die Zahl der Cytopodien an der freien Zelloberfläche vermehrt. Die Verbindungen zwischen den Zellmembranen benachbarter Zellen werden durch viele Desmosomen intensiver.

Am auffälligsten ist die gleichzeitige Verarmung an Glykogendepots und die fortschreitende Vermehrung der runden bis ovalen Schleimgranula in den Zellen, so daß der Raum zwischen Kern und freier Zelloberfläche schon fast vollständig von ihnen ausgefüllt ist. Die Granula liegen dicht aneinander gepackt; zahlreiche Granula sind nach teilweiser Auflösung der Außenmembran miteinander ver-

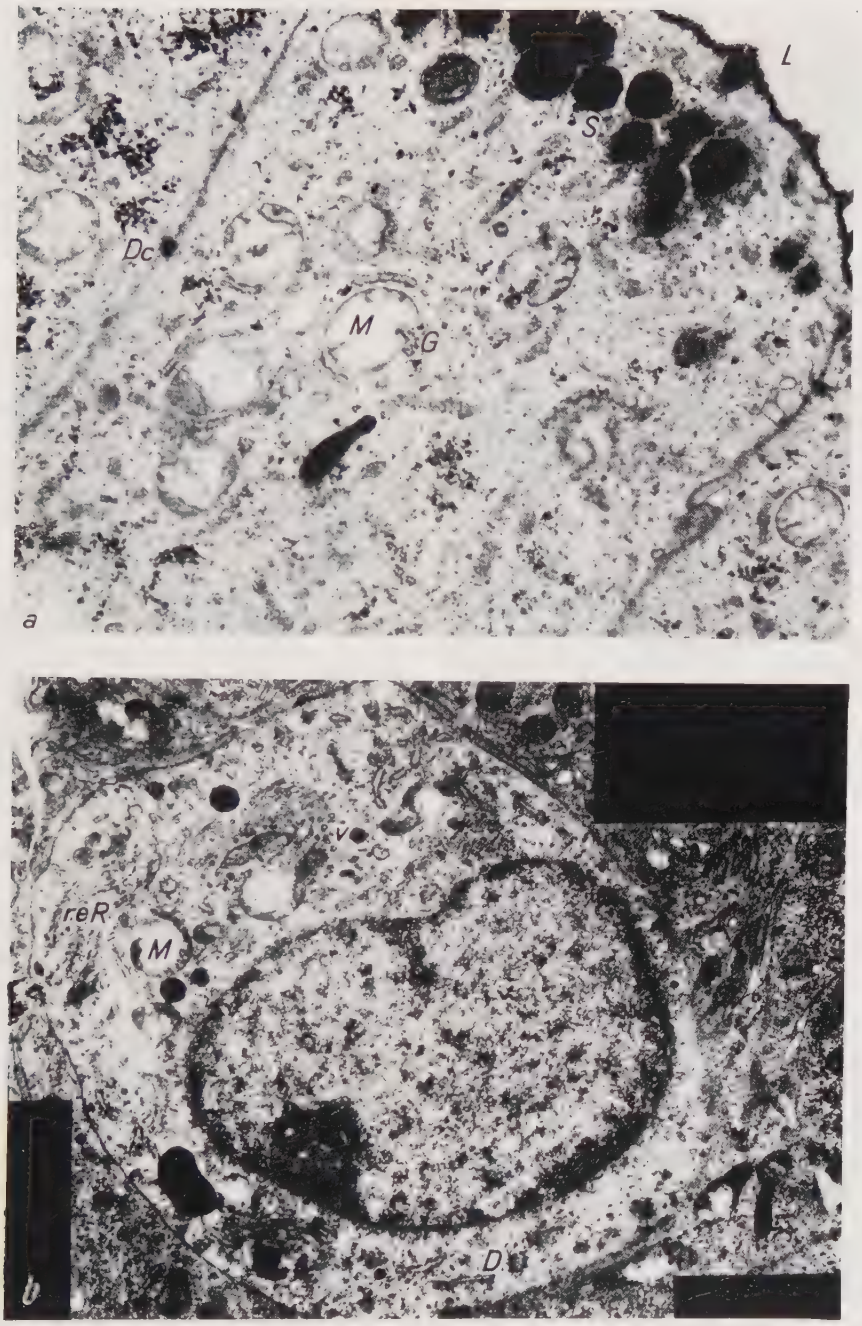

Abb. 8. a) Magen eines menschlichen Feten der 13. bis 14. Woche p.c.: Bildung von Schleimgranula(S) in mucoiden Oberflächenzellen. Einwanderung von Glykogenkristallen (G) in degenerierende Mitochondrien (M). Magenlumen (L), Desmosom (Dc). Vergr.: 1:16200. b) Magen eines menschlichen Feten der 17. Woche p.c.: Nicht granulierte Endokrine Drüsenzelle (D), in deren basalem Cytoplasma feinvesikuläre Hohlräume (V) und lange Ergastoplasmalamellen (reR) neben degenerierten Mitochondrien (M) angeordnet sind. Vergr.: 1:8800

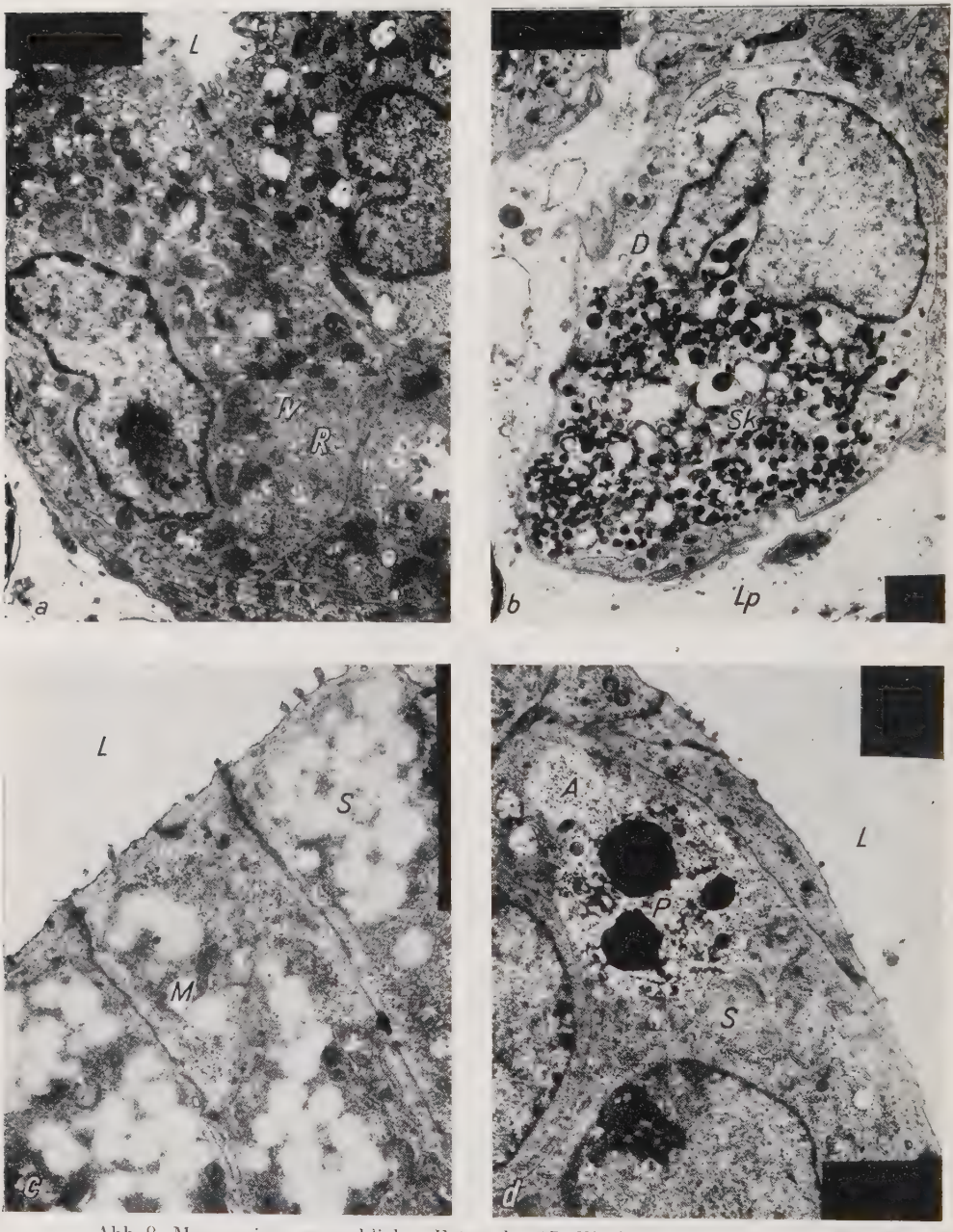

Abb. 9. Magen eines menschlichen Feten der 17. Woche p.c.: a) Belegzellen des Drüsengrundes mit ersten Sekretkanälchen (R), die von tubo-vesikulären Membransystemen (Tv) umgeben sind. Drüsenlumen (L). Vergr.: 1:6600. b) Elektronendichte sekretorische Granula (Sk) in einer stark basisgranulierten Endokrinen Drüsenzelle (D). Lamina propria (Lp). Vergr.: 1:6450. c) Vermehrung heller homogener Schleimgranula (S) und Degeneration der Mitochondrien (M) in mucoiden Oberflächenzellen. Magenlumen (L). Vergr.: 1:9700. d) Autophagischer Bezirk (A) mit großen kontrastreichen Partikeln (P) in einer mucoiden Oberflächenzelle. Magenlumen (L), Sekretgranula (S). Vergr.: 1:6100

schmolzen. Letztere haben eine homogene helle Grundsubstanz, dagegen sind Einzelgranula am Rande der Schleimzentren elektronendicht.

Die in unmittelbarer Nähe der Schleimgranula gelegenen Mitochondrien sind in Degeneration begriffen.

Mucoide Halszellen

Bei der Differenzierung der mucoiden Halszellen steht die progrediente Modellierung eines Schleimpfropfes aus Sekretgranula im Vordergrund, der von der freien Zelloberfläche oft nur noch durch einen schmalen cytoplasmatischen Randsaum abgegrenzt ist. In den Halszellen ist die Zahl der eng aneinander liegenden, gelegentlich verschmelzenden Granula mit ihrer homogenen Grundsubstanz geringer als in den mucoiden Oberflächenzellen.

Belegzellen

Die zahlreichen Belegzellen (Abb. 9a) sind in der Halsregion eng benachbart mit den mucoiden Halszellen, in den tieferen Abschnitten der Drüsenschläuche sind die kegelförmigen Belegzellen zu größeren Verbänden zusammengeschlossen. Nur die basale, nicht die laterale Plasmamembran hat sich stärker gefaltet.

Ein wesentliches Kriterium der Differenzierung der Belegzellen ist die zunehmend starke Vermehrung der Mitochondrien. Etliche weisen einen regionären Verlust der Innenstruktur und eine partielle Auflösung der äußeren Doppelmembran auf. Die Matrix beherbergt manchmal Glykogenpartikel.

Ein entscheidendes Faktum bei der ontogenetischen Entwicklung der Belegzellen ist das erste Auftreten von Sekretkanälchen in den lateralen Anteilen des Cytoplasmas in mitochondrienfreien Zonen. In das Lumen der Kanälchen ragen zahlreiche unterschiedlich lang und breit ausgebildete Cytopodien. Das Kanälchensystem dehnt sich durch den Zusammenfluß der in unmittelbarer Nähe der Kanälchen befindlichen feinvesikulären glattwandigen Hohlräume aus.

Die Belegzellen enthalten keine Sekretgranula, aber zahlreiche gutentwickelte Ergastoplasmalamellen.

Hauptzellen

Offensichtlich schreitet die Differenzierung der prospektiven Hauptzellen nur langsam voran: Die Ergastoplasmalamellen haben sich kontinuierlich verlängert und die Mitochondrien in apikale Cytoplasmaregionen verlagert. Im Cytoplasma liegen unregelmäßig verteilt einzelne Granula. Diese Granulaausstattung ist noch nicht spezifisch.

Endokrine Drüsenzellen

Die polymorphen endokrinen Drüsenzellen (Abb. 8b, 9b, 10b) sind stark vermehrt; sie sind nicht durch Desmosomen mit Nachbarzellen verbunden, so behalten sie eine gewisse Beweglichkeit innerhalb der Mucosa.

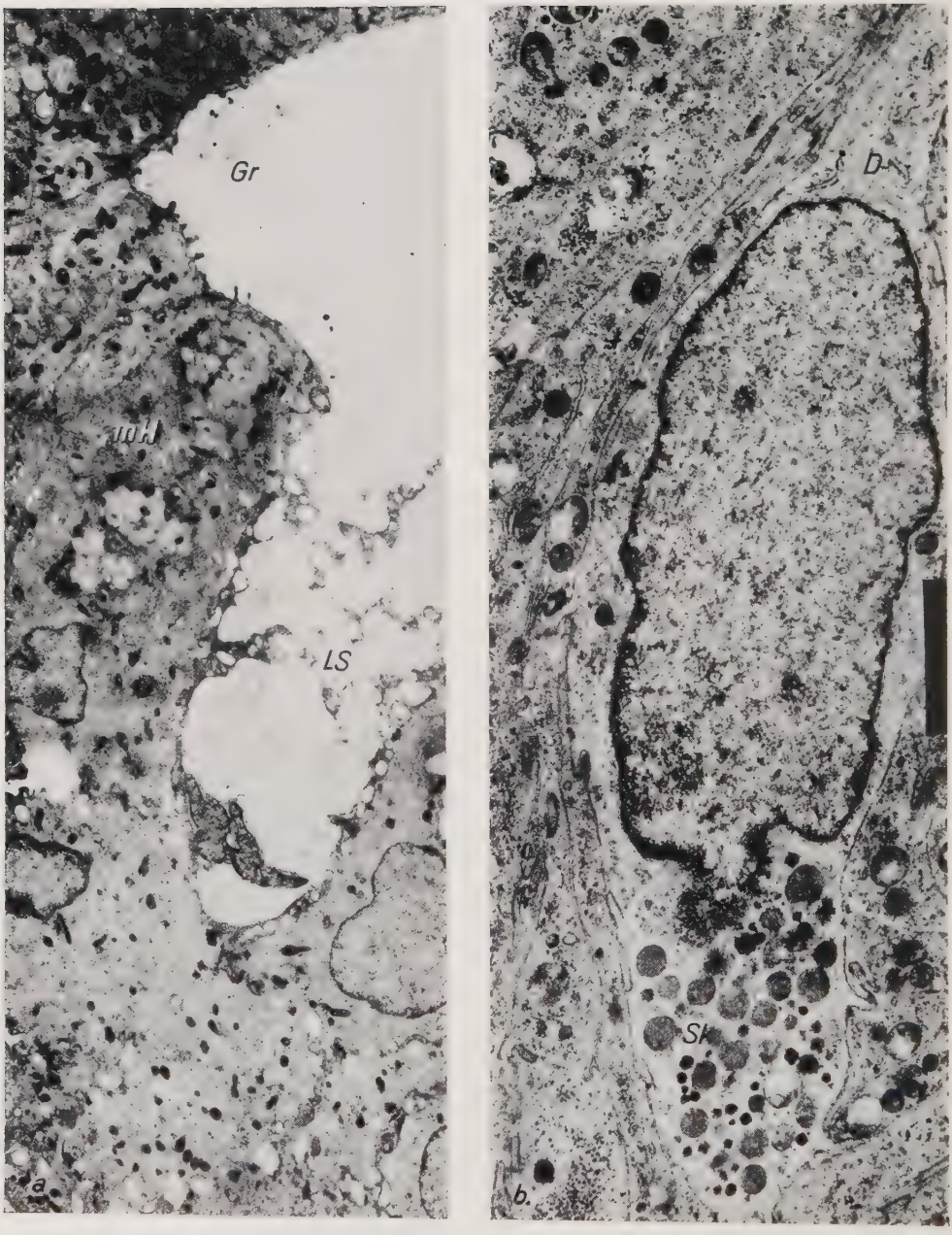

Abb. 10. a) Magen eines menschlichen Feten der 19. bis 21. Woche p.c.: Grübchenvermehrung durch laterale Sprossung (LS) eines neuen Drüsenkanals. Grübchengrund (Gr) mucoide Halszellen (mH). Vergr.: 1:3900. b) Magen eines menschlichen Feten der 17. Woche p.c.: Längliche granula-arme Endokrine Drüsenzelle (D) mit großem Kern und sekretorischen Granula (Sk) unterschiedlicher Größe und Elektronendichte. Vergr.: 11900

Neben einigen dem Mesenchym breit aufliegenden Zellen bestehen spindelförmige Zellen, die einen schmalen apikalen Cytoplasmafortsatz zwischen die benachbarten Zellen in Richtung Drüsenlumen vorschieben. Die rundlichen bis ovalen Nuclei liegen in den ausgesprochen basisgranulierten Zellen im apikalen Cytoplasma. Die Mitochondrien der endokrinen Zellen sind meist deformiert und aufgebläht, ihre Innenstruktur ist größtenteils zerstört.

Man kann die endokrinen Zellen in granula-reiche, granula-arme und nahezu granula-freie Zellen unterteilen:

1. Das basale Cytoplasma der granula-reichen Zellen ist stark von kontrastreichen Granula unterschiedlicher Form durchsetzt (Abb. 9b).

2. Die ovalen Granula in den granula-armen Zellen sind unterschiedlich elektronendicht (Abb. 10b).

3. Im Cytoplasma der nicht granulierten endokrinen Zellen ist basal ein feinvesikuläres Hohlraumsystem ausgebildet. In dieser Zone sind außerdem zahlreiche Ergastoplasmalamellen angeordnet (Abb. 8b).

19. bis 21. Woche p.c.

Die gastrische Mucosa ähnelt in Form und Aufbau dem Magenepithel des adulten Individuums. Die Drüsen nehmen das basale Drittel der Mucosa ein und sind stark verzweigt. Eine Vermehrung der Grübchen durch laterale Sprossung (Abb. 10a) ist kaum noch zu beobachten.

Während das Oberflächenepithel einen weitgehend stabilen Zustand erreicht hat, vollzieht sich gleichzeitig eine Formgestaltung in den basalen Anteilen der Mucosa, dem Drüsenepithel. Innerhalb des Drüsenepithels sind noch zahlreiche undifferenzierte Zellen vorwiegend am Drüsengrund lokalisiert.

Mucoide Oberflächenzellen

Im Cytoplasma der meisten Oberflächenzellen (Abb. 11a, 11b) hat die Schleimbildung zu einem ausgedehnten Schleimpfropf geführt, der den Raum zwischen Kern und freier Zelloberfläche fast vollständig ausfüllt. Dadurch werden progredient Zellorganellen verdrängt. Insoweit noch ein Raum zwischen Kern und Schleimpfropf vorhanden ist, wird dieser von Golgi-Komplexen und polymorphen Mitochondrien eingenommen. Abhängig von ihrer Lage im Epithel enthalten die Oberflächenzellen Granula mit zwei verschiedenen Grundsubstanzen:

1. Der erste Schleimtyp ähnelt noch im großen Maße dem der 17. Woche p.c. Die Granula haben eine geringe Elektronendichte, im Zentrum der Grundsubstanz befindet sich häufig eine runde kontrastreiche Innenzone (Abb. 11a).

2. Die Granula des zweiten Schleimtyps sind sehr kontrastreich, ihre homogene Grundsubstanz wird gelegentlich von einem schmalen hellen Hof umgeben (Abb. 11b).

Auffällig ist das neuerliche Auftreten großer Interzellularspalten vorwiegend in den basalen Abschnitten des Oberflächenepithels. Da die Zellen in diesen Bereichen durch eine Vielzahl von länglichen cytoplasmatischen Ausstülpungen miteinander in Kontakt stehen, werden die Spalträume in zahlreiche kleine Kompartimente geteilt.

Das helle Karyoplasma der länglichen erheblich gefalteten Nuclei der Oberflächenzellen enthält meistens 1 ··· 2 Nucleoli.

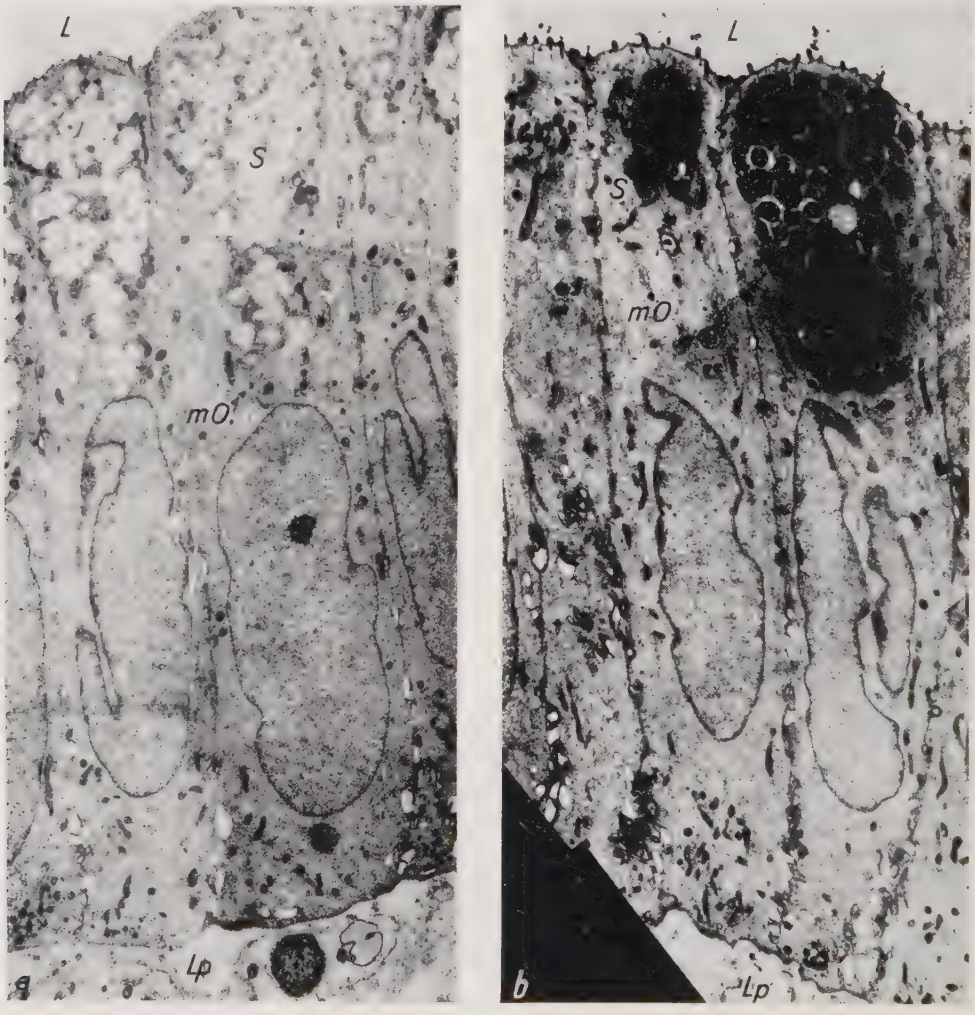

Abb. 11. Magen eines menschlichen Feten der 19. bis 21. Woche p.c.: Magenlumen (L), Lamina propria (Lp). a) In hochprismatischen mucoiden Oberflächenzellen (m0) zu Schleimpfröpfchen organisierte Sekretgranula (S) mit heller Grundsubstanz und kontrastreicher Innenzone. Vergr.: 1:3300. b: Mucoide Oberflächenzellen (m0) mit Schleimpfröpfchen aus kontrastreichen homogenen Sekretgranula (S). Vergr.: 1:3900

Das basale Cytoplasma wird von zahlreichen polymorphen Mitochondrien durchsetzt, während paranucleär nur vereinzelt Mitochondrien formiert sind.

Mucoide Halszellen

Im Cytoplasma der mucoiden Halszellen (Abb. 10a) ist die Ausbildung der Schleimpfröpfe soweit vorangeschritten, daß die apikale Region der Zellen nahezu vollständig mit polymorphen, meist ovalen Schleimgranula ausgefüllt ist. Ihr homogener Inhalt ist gering elektronendicht mit einer kleinen Variationsbreite. Ein heller Randbezirk trennt den homogenen Anteil von der äußeren begrenzenden Membran. Die Grundsubstanz der Granula ähnelt folglich der der 17. Woche p.c.

Die Mitochondrien sind weitgehend para- und infranucleär formiert; vereinzelte Ergastoplasmalamellen sind in enger topographischer Beziehung zu den Mitochondrien angeordnet.

Innerhalb der Drüsenschläuche liegen die mucoiden Halszellen sowohl in größeren Verbänden als auch einzeln in unmittelbarer Nachbarschaft undifferenzierter Zellen und Belegzellen.

Belegzellen

Die kubischen Belegzellen (Abb. 12a) sind in allen Abschnitten der Drüsenschläuche vertreten, in den Drüsenregionen oft in größeren Verbänden, im Hals- und Isthmusbereich spärlich.

Die Zellmembranen sind seitlich unregelmäßig verzahnt mit einer besonders intensiven Faltung in Basalmembrannähe. Die freie Zelloberfläche ist von verschieden lang und breit ausgebildeten Cytopodien besetzt.

Das Cytoplasma ist von zahlreichen polymorphen Mitochondrien durchsetzt. Golgi-Komplexe sind regelmäßig nahe den Zellkernen lokalisiert.

Das für Belegzellen spezifische tubo-vesikuläre Membransystem in der apikalen Cytoplasmaregion ist nun vollständig ausgebildet. In den einzeln gelegenen Belegzellen sind die apikalen Vesikel reduziert, da sie in das ebenfalls typische, aber in dieser Entwicklungsphase noch mäßig angelegte Kanalsystem integriert sind (Abb. 12a).

Vereinzelte Granula lassen sich vorwiegend im Cytoplasma der in größeren Verbänden angeordneten Belegzellen demonstrieren.

Hauptzellen

In der Nachbarschaft zahlreicher Belegzellen und undifferenzierter Zellen lassen sich am Drüsengrund jetzt eindeutig Hauptzellen mit einer variablen Form nachweisen (Abb. 12b). Die lateralen Plasmamembranen sind mitunter erheblich gefaltet. Zahlreiche polymorphe, kontrastreiche Mitochondrien sind im apikalen Cytoplasma verteilt. In ihrer unmittelbaren Nähe durchziehen kurze Ergastoplasmalamellen das Cytoplasma. Im basalen Cytoplasma gibt es vereinzelt auffällig lange und nur geringfügig geschlängelte Ergastoplasmalamellen.

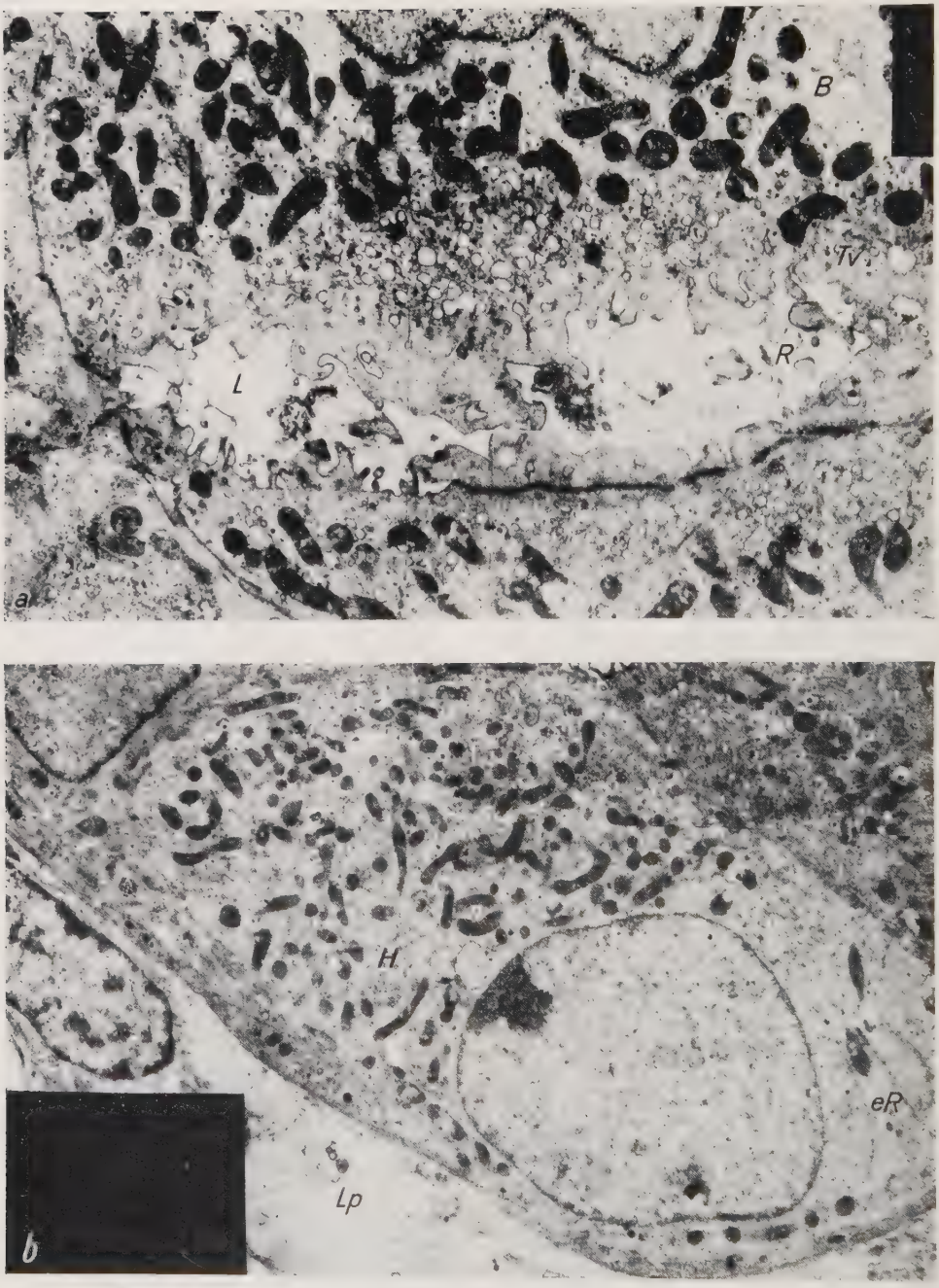

Abb. 12. Magen eines menschlichen Feten der 19. bis 21. Woche p.c.: a) Vom Drüsenlumen (L) ausgehende Entwicklung eines für Belegzellen (B) typischen Sekretkanals (R) unter Integration tubo-vesikulärer Membranstrukturen (Tv). Vergr.: 1:10100. b) Junge Hauptzelle (H) des Drüsengrundes mit zahlreichen Mitochondrien und langen Strängen des endoplasmatischen Retikulum (eR). Zymogengranula sind noch nicht differenziert. Lamina propria (Lp). Vergr.: 1:5500

Die regelmäßig seitlich der Zellkerne gelagerten Golgi-Komplexe haben nur eine geringe Ausdehnung.

Die für die funktionstüchtige Hauptzelle charakteristische Granulaausstattung ist im jetzigen Stadium der Differenzierung noch nicht angelegt. Die Zellen enthalten kaum Sekretgranula.

Endokrine Zellen

Zahl und Aussehen der endokrinen Zellen hat sich kaum verändert, es dominiert der granula-reiche Zelltyp.

Diskussion

Die Aussagen über das Bauprinzip des embryonalen Magenepithels sind recht unterschiedlich. Ascoli (1901), Johnson (1910), Lewis (1911) und Pernkopf (1924) beschreiben in dieser Entwicklungsphase ein mehrschichtiges Epithel. Toldt (1880), Plenk (1931) und Salenius (1962) dagegen bestreiten das Vorliegen eines mehrschichtigen Epithelaufbaus und sprechen von einem einschichtigen Epithel, in dem die Kerne einander ausweichen und dadurch in mehreren Reihen zu liegen kommen.

Ich fand im Magenepithel der jüngsten Embryonen dieser Untersuchungsreihe neben einschichtigen Zellformationen, deren Kerne in mehreren Reihen angeordnet waren, auch mehrschichtige Epithelabschnitte.

Die ersten Grübchen entstehen nach Salenius (1962) in der 8. Embryonalwoche im Epithel des Corpus ventriculi. In der 9. Embryonalwoche ist nach eigenen Befunden die Phase der initialen endoepithelialen Grübchenbildung (Plenk 1931 und Salenius 1962) bereits abgeschlossen. Zu dieser Zeit entstehen die Grübchen durch Faltungen des Epithels und aktives Wachstum umschriebener Mesenchympartien. Die fortschreitende Grübchenvermehrung führt nach Beendigung der Proliferationsphase in der 9. bis 10. Embryonalwoche zu einer erheblichen Oberflächenvergrößerung der Mucosa und zu einem weitgehend einschichtigen Epithel mit Zellkernen, die vorerst in mehreren Ebenen angeordnet sind.

Die Basis der Mucosa ist in der 9. bis 10. Embryonalwoche von aufgeweiteten Interzellulärräumen durchsetzt, die sich besonders in den mehrschichtigen Epithelabschnitten ausdehnen und damit den erschwerten Diffusionsverhältnissen dieser Epithelstruktur gerecht werden. Die Ausbildung interzellulärer Spalträume in frühen Entwicklungsstadien, also um die 8. bis 9. Embryonalwoche, wird auch von Ascoli (1901), Johnson (1910), Lewis (1911) und Plenk (1931) beim Menschen beschrieben. Die untersuchten Entwicklungsabschnitte ergaben aber keine Hinweise für den von Kammeraad (1942) und David (1971) vermuteten Bezug der interzellulären Spalträume zur Entstehung der Grübchen.

In der 10. bis 11. Embryonalwoche vollzieht sich an der Basis des Epithels eine auffällige Umwandlung. Die Interzellularräume sind zu diesem Zeitpunkt fast vollständig geschlossen. Jedoch sind in den basalen Anteilen der meisten Zellen sehr hell konturierte großlumige Räume entstanden, deren Ausbildung bereits

in der 9. bis 10. Embryonalwoche ansatzweise zu erkennen war. Diese Räume ermöglichen mit großer Wahrscheinlichkeit die in dieser Entwicklungsperiode beginnende Lageveränderung der Zellkerne.

Brettschneider (1953) spricht von einer Polverschiebung der Zellkerne und David (1971) bezeichnet diesen Vorgang als Kernwanderung. Diese Kernverlagerung in basale Zellregionen gibt Aufschlüsse über den Differenzierungsgrad der einzelnen Zellen; je tiefer der Kern gelagert ist, desto höher differenziert ist die Zelle. Die Vermutung liegt nahe, daß die Zellen erst nach erfolgter Kernverschiebung in der Lage sind, sich für die künftigen Aufgaben zu differenzieren.

Mit der Ausbildung von Drüsenschläuchen wird in der 13. bis 14. Schwangerschaftswoche die Unterteilung der Mucosa in ein Oberflächenepithel und ein Drüsenepithel eingeleitet. Die Auflösung der intrazellulären und hellkonturierten Räume korrespondiert mit der Ausrichtung der Nuclei in einer Ebene. In der Corpusregion stellt sich aber, bedingt durch die progrediente Umorientierung der Epithelzellen, erst in der 17. Woche p.c. ein typisch einschichtiges hochprismatisches Epithel mit basalständigen Kernen dar.

Während der Ontogenese werden sporadisch vereinzelte Zellen ins Magenlumen abgestoßen. Das Cytoplasma dieser Zellen zeigt bereits vor der endgültigen Abstoßung aus dem Epithelverband Zeichen einer allgemeinen Lysis. Auch Forsner (1907), Johnson (1910) und Glücksman (1951) erwähnen abgeschilferte degenerierte Zellen in den Lumina der Drüsen im Zusammenhang mit Differenzierungsvorgängen des Magenepithels. Pipan und Marn (1972) finden zusätzlich intrazelluläre Zerfallsprodukte in den sich differenzierenden Magenepithelzellen und nennen diese „intrazelluläre Autophagosomen". Sie beschreiben die Autophagosomen als membranumschlossene, im Cytoplasma von Schleimzellen und undifferenzierten Zellen gelegene Gebilde, die Mitochondrien, Membranstrukturen und Glykogen enthalten. Ähnlich gestaltete Strukturen konnten von mir in der 17. Woche p.c. in oberflächlichen Schleimzellen, allerdings nur partiell von Membranen umgeben, nachgewiesen werden. Auf die Autophagie als Begleiterscheinung bei Differenzierungsvorgängen wird ebenfalls von Behnke (1963) hingewiesen.

Die ständige Verlängerung der Drüsenschläuche nach der Ausbildung der ersten Drüsenanlagen in der 13. bis 14. Schwangerschaftswoche und die Vermehrung der Drüsenschläuche durch laterale Sprossung sind die auffälligsten topographischen Veränderungen des Magenepithels bis hin zur 21. Woche. Das Epithel nimmt hierdurch insgesamt an räumlicher Ausdehnung zu. Nach Lewis (1911) hat zur Zeit der 21. Woche das basale Drittel der Mucosa Drüsenschläuche.

Die Foveolae gastricae vermehren sich bis zur 20. Woche. Während die erste Phase der Grübchenbildung durch Einfaltungen des Epithels bestimmt wird, erfolgen die weiteren Phasen auf zwei Wegen:

1. Durch Induktion mitotisch aktiver undifferenzierter Zellen des Oberflächenepithels.

2. Durch Unterteilung der bestehenden Grübchen mit zellulären Scheidewänden, die aus den Drüsenschläuchen hervorstreben.

Nach Lewis (1911) und Plenk (1931) überwiegt während der intrauterinen Phase der zweite Vermehrungsmodus.

Erste Hinweise auf die Entwicklung spezifischer Zelltypen des Magenepithels gibt es in der 10. bis 11. Embryonalwoche.

Belegzellen

Vorstufen der Belegzellen könnten mit hellem Cytoplasma versehene Zellen am Boden der Grübchen sein. Salenius (1962) weist hier mit histochemischen Methoden in der 11. Embryonalwoche die frühesten Belegzellen nach. Eindeutig zu Belegzellen differenzierte Zellen konnte ich in den Mägen der 13. bis 14. Woche p.c. erstmals auffinden. Allerdings standen mir Mägen der 12. Embryonalwoche nicht zur Verfügung.

Erstes Auftreten der Belegzellen beim Menschen nach Literaturangaben

3. Monat	Brand	1877
3. Monat	Kölliker	1879
3. bis $3^1/_2$ Monat	Ascoli	1901
15. Woche	Johnson	1910
15. Woche	Lewis	1911
12. Woche	Plenk	1931
12. Woche	Tuovinen	1946
3. bis 4. Monat	Räsänen	1958
11. Woche	Salenius	1962

Die Abstammung der Belegzellen aus undifferenzierten multipotenten Stammzellen kann als gesichert gelten (Kirk 1910, Zimmermann 1925, Plenk 1931, Kammeraad 1942, Menzies 1958, Salenius 1962, Arnold 1966 und Helander 1969a).

Die für Belegzellen typischen Sekretkanälchen treten erstmals in der 17. Woche p.c. auf. 1976 spricht von Mayersbach von „intrazellulären Sekretkanälchen", obwohl sie eindeutig als Einsenkungen der Zelloberfläche mit dem extrazellulären Drüsengang in Verbindung stehen; womöglich entspricht der Begriff histologischen Erkenntnissen, ist nach elektronenmikroskopischen Befunden aber keinesfalls gerechtfertigt.

Mucoide Oberflächenzellen

Gemeinsam mit den Belegzellen beginnen sich in der 13. bis 14. Schwangerschaftswoche die mucoiden Oberflächenzellen zu entwickeln.

Erstes Auftreten der mucoiden Oberflächenzellen beim Menschen nach Literaturangaben

4. Monat	Toldt	1880
4. Monat	Ascoli	1901
21. Woche	Johnson	1910
4. Monat	Lewis	1911
4. Monat	Plenk	1931
13. Woche	Salenius	1962

Ein interessanter Aspekt ist die Schleimbildung in den mucoiden Zellen.

Das Vorkommen von Glykogen vor der Schleimbildung in Oberflächenzellen des Goldhamstermagens ist bereits Arnold (1966) aufgefallen. In den Schleimzellen des menschlichen Magens steht die Auflösung der Glykogendepots in direkter Beziehung zur Granulasynthese. Nach Untersuchungen von Pipan und Marn (1972) am fetalen Mäusemagen muß aber die Bildung des Schleimsekrets nicht unbedingt einen Glykogenschwund zur Folge haben; sie finden gleichzeitig beträchtliche Mengen beider Komponenten.

Helander (1969b) schreibt die Granulabildung den Sacculi der supranucleären Golgi-Apparate zu, in denen er runde homogene Partikel findet, die er als Vorstufen von Schleimgranula wertet. Auch in den Golgi-Apparaten der Oberflächenzellen des fetalen Menschenmagens gibt es solche Einschlüsse.

Nachdem die Ausbildung kompakter Schleimpfröpfe abgeschlossen ist, treten innerhalb der Schleimzonen weder Mitochondrien, deren Degeneration durch die vakuolige Auflösung ihrer inneren Cristaestruktur eingeleitet wird, noch Ergastoplasma auf, somit ist eine Beteiligung der Organellen an der Genese des Schleims denkbar. Durch Degeneration von Organellen frei werdende Membranen finden möglicherweise Verwendung beim Aufbau der Grenzmembranen für Schleimstoffe.

Mucoide Halszellen

Die eindeutige Determination undifferenzierter Zellen zu mucoiden Halszellen vollzieht sich in der 14. bis 15. Woche p.c. Die mucoiden Oberflächenzellen differenzieren sich eher als die Halszellen und von ersteren wieder solche zuerst, die am weitesten ins Magenlumen vorstreben.

Erstes Auftreten der mucoiden Halszellen beim Menschen nach Literaturangaben

4. bis 5. Monat	Lim	1922
4. bis 5. Monat	Zimmermann	1925
4. bis 5. Monat	Plenk	1931
13. bis 14. Woche	Salenius	1962

Bei der Bewertung der Tabelle muß berücksichtigt werden, daß sowohl Lim (1922) als auch Zimmermann (1925) das Gewebe ausschließlich zur angegebenen Zeit untersucht haben.

Die mucoiden Halszellen werden auch als Nebenzellen bezeichnet. Von ihnen soll die Regeneration des Oberflächenepithels ausgehen. Das ist möglich, da die Nebenzellen sich von den mucoiden Oberflächenzellen morphologisch nur durch die differente Lage im Epithel unterscheiden. Die mucoiden Halszellen sind dagegen nach eigenen Befunden nicht die Stammzellen der spezifischen Zellen des Corpus ventriculi, sondern vielmehr vollständig indifferente multipotente Zellen.

Hauptzellen

Trotz intensiver Suche nach Hauptzellen auch in höheren Drüsenabschnitten konnte ich keinen Hinweis für eine Transformation mucoider Halszellen zu Haupt-

zellen finden, obgleich Zimmermann (1925), Kammeraad (1942), Menzies (1958) und Helander (1969) solchen Vorgang beschreiben. Zellen, die eine erste Differenzierung zu Hauptzellen vermuten lassen, fand ich in der 14. bis 15. Woche p.c. am Grübchengrund. Eine sichere Zuordnung dieser Zellen als Hauptzellen ergab sich aber erst in den Mägen der 19. bis 21. Woche. Salenius (1962) weist in der Fetalzeit histochemisch Leitenzyme nach. Jedoch fehlt zumindest bis zur 21. Schwangerschaftswoche das morphologische Substrat, die Zymogengranula. Eklöf (1914) findet keine Sekretgranula aber zahlreiche Mitochondrien. Allerdings wird von Arnold (1966) in der frühen Hauptzellenentwicklung beim Goldhamster als morphologisches Substrat nicht das Auftreten von Sekretgranula gewertet, sondern die starke Entfaltung des Ergastoplasmas und die große Zahl an Mitochondrien.

Erstes Auftreten der Hauptzellen beim Menschen nach Literaturangaben

5½ Monat	Ascoli	1901
15. Woche	Johnson	1910
15. Woche	Lewis	1911
post partum	Plenk	1931
23. Woche	Tuovinen	1946
4. bis 5. Monat	Räsänen	1958
12. Woche	Salenius	1962

Die Frage nach der Abstammung der spezifischen Zelltypen der gastrischen Mucosa war sowohl beim Menschen als auch bei den verschiedenen Tierspezies Anlaß ausführlicher Diskussionen. Die Auffassungen über die Abstammung der Hauptzellen sind unterschiedlich: Nach Kirk (1910), Plenk (1931) und Arnold (1966) entstehen sie aus vollständig undifferenzierten Zellen, nach Zimmermann (1925) und Kammeraad (1942) aus mucoiden Halszellen. Menzies (1958) und Helander (1969b) erwägen eine Genese entweder aus mucoiden Halszellen oder als Weiterentwicklung primitiver Stammzellen.

Endokrine Zellen

Endokrine Zellen gehören nicht zu den spezifischen Zelltypen des Magenepithels und werden als heterotope Zellen bezeichnet. Sie sind regelmäßig in der menschlichen Magenschleimhaut vertreten, jedoch in weitaus geringerer Anzahl als in der Darmmucosa (Hamperl 1927).

Ito und Winchester (1963) unterteilen die endokrinen Zellen des Magenepithels der Ratte elektronenmikroskopisch nach deren Granulierung in granulaarme, granula-reiche und granula-freie. Die chemische Natur der Granula ist heute bekannt. Es bestehen aber unterschiedliche Meinungen über die funktionellen Aufgaben der verschiedenen Zelltypen. Histochemisch differenzieren Vassallo und Mitarb. (1971) „enterochromaffin cells, enterochromaffin like cells,

gastrin storing cells, intestinal D cells". Nach ihrer Granulierung unterscheiden Ratzenhofer und Leb (1965) und Ratzenhofer (1966) in argentaffine, argyrophile und leere Zellen. Dabei vermuten sie die Existenz einer einzigen Zellart, deren differenter Aspekt vom Differenzierungsgrad und Sekretionszustand abhängt.

In dieser Arbeit müssen die endokrinen Zellen nach ihrer differenten morphologischen Granulierung unterschieden werden. Die ersten endokrinen Drüsenzellen treten sehr früh in der 10. bis 11. Embryonalwoche im ortsständigen undifferenzierten Epithel auf. Daraus schließt Plenk (1931), daß diese Zellen dem Entwicklungsrhythmus ihres Ursprungsgebietes folgen. Die Entwicklung vermehrt die endokrinen Zellen bis zu einem Maximum in der 17. Woche p.c., die Variationsbreite ihrer Granula wird dabei größer. Können Ito und Winchester (1963) im Fledermausmagen endokrine Zellen nur im Drüsenepithel aufzeigen, so sind sie in der Mucosa des menschlichen fetalen Magens häufig im Oberflächenepithel lokalisiert.

Mitochondrien

Zahlreiche Autoren befassen sich mit der Genese der Mitochondrien. So wird von Fawcett (1955) eine Vermehrung der Mitochondrien durch Teilung angenommen. Nach Robertson (1959) können Mitochondrien durch Einstülpungen der Zellmembran entstehen. Lever (1956) erwägt die Bildung von Mitochondrien aus Golgi-Membranen und David (1962) findet in den Leberparenchymzellen des Feuersalamanders eine intramitochondriale Entstehung und spätere Ausstoßung junger Mitochondrien, einen Vorgang, den er als „Geburt" bezeichnet. Meine Befunde können keine dieser Hypothesen unterstützen, dagegen bestehen Bezugspunkte zu Wohlfarth-Bottermann (1957), Weissenfels (1957, 1958), Bade (1964), Berger (1964) und Klug (1966), wenn sie eine Entstehung der Mitochondrien aus Microbodies und Promitochondrien beschreiben. Microbodies sind Cytoplasmastrukturen, in denen sich die Matrix verdichtet. Aus ihnen gehen Promitochondrien mit einer äußeren Doppelmembran und einer unterschiedlich dichten Matrix hervor. Nach Klug(1966) sollen von den Außenmembranen die Cristae der Mitochondrien aussprossen.

Nach eigenen Befunden der 9. bis 10. Embryonalwoche dominieren bei der Differenzierung zu funktionsfähigen Mitochondrien zwei Vorgänge:

1. Die Bildung von Außenmembranen.
2. Die Innenstrukturbildung möglicherweise durch kontinuierliche Verdichtung der Matrix.

Glykogen

In der 9.—10. Embryonalwoche treten Glykogendepots vorzugsweise in den basalen Anteilen der Zelle auf, in der 10. bis 11. Embryonalwoche dagegen in den ansonsten elektronenoptisch leer erscheinenden Räumen. Korrelierend mit der

beginnenden Differenzierung findet sich Glykogen in der 13. bis 14. Woche mit einem Maximum nahezu in allen Epithelzellen. Das Glykogen bildet kleine disseminierte Anhäufungen innerhalb des Cytoplasmas oder großflächige Depots oder umgibt rundliche, leer erscheinende Intrazellularräume. Letzteres wird von Pipan und Marn (1972) als typisch angesehen. Sie vermuten in den membranlosen Lichtungen Stätten des Glykogenabbaues. In der 14. bis 15. Woche p.c. enthalten die Belegzellen noch einzelne Glykogenpartikel, auch in den mucoiden Oberflächenzellen und Halszellen nimmt der Glykogengehalt sukzessiv ab. Größere Glykogenfelder sind vorwiegend in den noch undifferenzierten Zellen der Drüsenschläuche. In der 17. Woche ist der Glykogengehalt in den Mucosazellen minimal. Der Zusammenhang zwischen Glykogengehalt und fortschreitender Differenzierung wird auch von Sundberg (1924), Chiquoine (1957) und Graumann und Clauss (1962) postuliert:

1. Ein Großteil der in den Glykogendepots verfügbaren Glukose wird zur Energiegewinnung für die embryonalen Wachstumsprozesse herangezogen (Graumann 1964, Arnold 1966, Sasse 1968 und Pipan und Marn 1972).

2. Glykogen dient als Ausgangssubstanz für den Aufbau körpereigener Strukturen (Sasse 1968 und Pipan und Marn 1972).

Schrifttum

Arnold, M.: Funktionsentwicklung der Magenschleimhaut des Goldhamsters. Z. Zellforsch. **71** (1966) 69—93.

Ascoli, C.: Il meccanesimo di formazione della mucosa gastrica umana. Arch. Sci. med. **25** (1901) 257—395.

Bade, E. G.: Bildung von Mitochondrien in der regenerierenden Leber der Maus. Z. Zellforsch. **61** (1964) 754—768.

Behnke, O.: Demonstration of acid phosphatase-containing granules and cytoplasmic bodies in the epithelium of foetal rat duodenum during certain stages of differentiation. J. Cell Biol. **18** (1963) 251—265.

Berger, E. R.: Mitochondria genesis in the retinal photoreceptor inner segment. J. Ultrastruct. Res. **11** (1964) 90—111.

Brand, E.: Beiträge zur Entwicklung der Magen- und Darmwand. Verh. phys.-med. Ges. Würzb. **11** (1877) 243—255. Zit. nach Salenius, P.: On the ontogenesis of the human gastric epithelial cells. Acta anat., Basel 50, suppl. **46** (1962) 1—76.

Brettschneider, H.: Über die Lageveränderung des Zellkernes embryonaler Epithelien. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **117** (1953) 92—110.

Chiquoine, A. D.: The distribution of polysaccharides during gastrulation and embryogenesis in the mouse embryo. Anat. Rec. **129** (1957) 495—515.

David, D.: Etude expérimentale de l'organogenèse de l'estomac chez le foetus de Lapin. Wilhelm Roux' Arch. Entwickl.-Mech. Org. **168** (1971) 304—319.

David, H.: Zur Mitochondrienneubildung in den Leberzellen des Feuersalamanders (*Salamandra Maculata*). Z. Zellforsch. **57** (1962) 567—571.

Eklöf, H.: Chondriosomenstudien an den Epithel- und Drüsenzellen des Magen-Darmkanals und den Ösophagusdrüsenzellen bei Säugetieren. Anat. Hefte, Abt. 1, **51** (1914) 1—227.

Fawcett, D. W.: Observations on the cytology and electron microscopy of hepatic cells. J. nat. Cancer Inst. **15** (1955) 1475—1502.

Forssner, H.: Die angeborenen Darm- und Ösophagusatresien. Anat. Hefte, Abt. 1, **34** (1907) 1–163

Glücksmann, A.: Cell deaths in normal vertebrate ontogeny. Biol. Rev. **26** (1951) 59–86.

Graumann, W.: Ergebnisse der Polysaccharidhistochemie. Mensch und Säugetiere. In: Handbuch der Histochemie. Hrsg.: W. Graumann und K. Neumann. Bd. **2** Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1964.

Graumann, W., und W. Clauss: Untersuchungen zur funktionellen Differenzierung der fetalen Hypophyse. Anat. Anz. **111** (Erg.-H.) (1963) 128–131.

Hamperl, H.: Über die „gelben (chromaffinen) Zellen" des Magendarmtraktes. Verh. dt. pathol. Ges. **22** (1927) 171–173.

Hayward, A. F.: The ultrastructure of developing gastric parietal cells in the foetal rabbit. J. Anat. **101** (1967) 69–81.

Helander, H. F.: Ultrastructure and function of gastric parietal cells in the rat during development. Gastroenterol. **56** (1969a) 35–52.

Helander, H. F.: Ultrastructure and function of gastric mucoid and zymogen cells in the rat during development. Gastroenterol. **56** (1969b) 53–70.

Ito, S., and R. J. Winchester: The fine structure of the gastric mucosa in the bat. J. Cell Biol. **16** (1963) 541–577.

Johnson, F. P.: The development of the mucous membrane of the oesophagus, stomach and small intestine in the human embryo. Amer. J. Anat. **10** (1910) 521–561.

Kammeraad, A.: The development of the gastro-intestinal tract of the rat. I. Histogenesis of the epithelium of the stomach, small intestine and pancreas. J. Morphol. **70** (1942) 323–351.

Kirk, E. G.: On the histogenesis of gastric glands. Amer. J. Anat. **10** (1910) 473–520.

Kober, H.-J.: Die Entwicklung des menschlichen Oesophagus. 20. Sitzung des Berliner Arbeitskreises für Biologisch-Medizinische Rasterelektronenmikroskopie (1974).

Kölliker, A.: Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Tiere. 2. Aufl. Leipzig: W. Engelmann 1879. Zit. nach Salenius, P.: On the ontogenesis of the human gastric epithelial cells. Acta anat., Basel **50**, suppl. **46** (1962) 1–76.

Kurz, H.-G.: Die Ultrastruktur der gastrischen Mukosa der Ratte während der Entwicklung. Colloquium des SFB 29, Berlin (1975).

Lever, J. D.: Cytological studies on the hypophysectomized rat adrenal cortex: the alterations of its fine structure following ACTH administration and on lowering the Na/K ratio. Endocrinol. **58** (1956) 163–180.

Lewis, F. T.: Die Entwicklungs des Magens. In: Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. **2** Hrsg.: F. Keibel und F. P. Mall. Leipzig 1911, 356–369.

Lillibridge, C. B.: The fine structure of normal human gastric mucosa. Gastroenterol. **47** (1964) 269–290.

Lim, R. K. S.: The gastric mucosa. Quart. J. micr. Sci. **66** (1922) 187–212.

Luppa, H.: Topochemische Untersuchungen über die Entwicklung der Sekretstoffe im Muskelmagenepithel des Hühnerembryo. Acta histochem., Jena **8** (1959a) 207–220.

Luppa, H.: Histogenetische und histochemische Untersuchungen am Epithel des embryonalen Hühnermagens. Acta anat., Basel **39** (1959b) 51–81.

Mayersbach, H., von, und E. Reale: Grundriß der Histologie des Menschen, Bd. **2**. Spezielle Histologie. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1976.

Menzies, G.: Observations on the developmental cytology of the fundic region of the rabbit's stomach with particular reference to the peptic cells. Quart. J. micr. Sci. **99** (1958) 485–496.

Pernkopf, E.: Die Entwicklung der Form des Magendarmkanals beim Menschen. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **73** (1924) 1–144.

Pipan, N.: Die Feinstruktur von Belegzellen der Maus während der Differenzierung. Cytobiol. **2** (1970) 33–46.

Pipan, N., und M. Marn: Autophagie und Glykogenverteilung im Magenepithel der Maus während der Differenzierung. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **85** (1972) 421–437.

Plenk, H.: Zur Entwicklung des menschlichen Magens. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **26** (1931) 547—645.

Plenk, H.: Der Magen. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Hrsg.: W. v. Möllendorf. Bd. **5** Verdauungstrakt, Teil 2 Magen, Leber, Gallenwege. Berlin: Springer Verlag, 1932, 1—234.

Räsänen, T.: Tissue eosinophils and mast cells in the human stomach wall in normal and pathological conditions. Acta path. microbiol. scand., suppl. **129** (1958) 1—131.

Ratzenhofer, M., und D. Leb: Über die Feinstruktur der argentaffinen und der anderen Erscheinungsformen der „Hellen Zellen" Feyrter's im Kaninchen-Magen. Z. Zellforsch. **67** (1965) 113—150.

Ratzenhofer, M.: Zur Biologie der endokrinen Zellen (= des Helle-Zellen-Organs, Feyrter) im Verdauungstrakt. Klin. Wschr. **44** (1966) 109—115.

Robertson, J. D.: The ultrastructure of cell membranes and their derivatives. Biochem. Soc. Symp. **16** (1959) 3—43.

Rubin, W., L. L. Ross, M. H. Sleisenger, and G. H. Jeffries: The normal human gastric epithelia. Lab. Invest. **19** (1968) 598—626.

Salenius, P.: On the ontogenesis of the human gastric epithelial cells. Acta anat., Basel **50**, suppl. **46** (1962) 1—76.

Sasse, D.: Glykogen in der Ontogenese des Verdauungstraktes. Chemomorphologische und stoffwechselhistochemische Analyse. Ergebn. Anat. Entwickl.-Gesch. **40** (1968) 7—69.

Sundberg, C.: Das Glykogen in menschlichen Embryonen von 15, 27 und 40 mm. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **73** (1924) 168—246.

Toldt, C.: Die Entwicklung und Ausbildung der Drüsen des Magens. S.-B. Akad. Wiss. Wien, math.-nat. Kl. Abt. **3**, **82** (1880) 57—128.

Tuovinen, P. I.: On the development of fundic and pyloric glands. Acta pathol. microbiol. scand. **23** (1946) 345—371.

Vasallo, G., C. Capella, and E. Solcia: Endocrine cells of the human gastric mucosa. Z. Zellforsch. **118** (1971) 49—67.

Weissenfels, N.: Über die funktionelle Entleerung, den Feinbau und die Entwicklung von Tumor-Mitochondrien. Z. Naturforsch. **12** (1957) 168—171.

Weissenfels, N.: Über die Entstehung der Promitochondrien und ihre Entwicklung zu funktionstüchtigen Mitochondrien in den Zellen von Embryonal- und Tumorgewebe. Z. Naturforsch. **13** (1958) 203—205.

Wohlfarth-Bottermann, K. E.: Die Entstehung, die Vermehrung und die Abscheidung geformter Sekrete der Mitochondrien von Paramecium. Zool. Anz., suppl. **20** (1957) 242—249.

Zimmermann, K. W.: Beitrag zur Kenntnis des Baues und der Funktion der Fundusdrüsen im menschlichen Magen. Ergebn. Physiol. **24** (1925) 281—307.

Klaus Grabitz
Labor für Elektronenstrahl- und Ultrastrukturforschung
Wissenschaftliche Einrichtung 6 — Institut für Pathologie
Fachbereich 3 — Klinikum Charlottenburg —
der Freien Universität Berlin
Spandauer Damm 130,
D-1000 Berlin 19